FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 1966 THÈSE N° 13

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Françoise GEKIERE née PLANCHET

le 18 avril 1936 à Neuilly-sur-Seine

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI DE CONFRONTATION DES DONNEES CLINIQUES, ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES ET PSYCHOLOGIQUES EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE.

(A propos d'une expérience de deux ans de la Thioridazine)

Président : Monsieur L. MICHAUX, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Françoise GEKIERE née PLANCHET

le 18 avril 1936 à Neuilly-sur-Seine

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

ESSAI DE CONFRONTATION DES DONNEES CLINIQUES, ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES ET PSYCHOLOGIQUES EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE.

(A propos d'une expérience de deux ans de la Thioridazine)

Président : Monsieur L. MICHAUX, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C.) pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0003

A MA GRAND MERE

A MES PARENTS

en gage de toute ma gratitude et de ma profonde affection.

A MON MARI

A MES ENFANTS

Avec toute ma tendresse.

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON MICHAUX

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BORENSTEIN

Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Qui nous a guidé dans ce travail et nous a permis de le mener à bien dans son service.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre profonde gratitude pour le précieux enseignement neuro -psychiatrique qu'il nous a prodigué.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur SOUPAULT

Monsieur le Docteur LANCE

Monsieur le Docteur GROSSIORD

Monsieur le Docteur CELICE

Monsieur le Docteur CLAISSE

Monsieur le Docteur BLOCH-MICHEL

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Respectueusement.

A NOS MAITRES D'INTERNAT DANS LES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES :

Docteurs : - SOULAIRAC
- M. SCHWEICH
- P. BORENSTEIN
- G. BOITTELLE

Médecin-chefs des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Docteur H. M. GALLOT

Médecin-chef de l'Infirmerie Psychiatrique près la Préfecture (Paris)

Nous leur devons l'essentiel de notre formation psychiatrique.

Qu'ils acceptent le témoignage de notre vive reconnaissance.

A NOS AMIS , M. THOUVENOT, psychologue et

Pierre CUJO, Docteur,

à qui nous exprimons nos plus vifs remerciements pour leur précieuse collaboration.

Mesdames HURELLE et LAURENT

Mademoiselle DI SETTEMBRINI

ont effectué les enregistrements électro-encéphalographiques, nous les en remercions.

I N T R O D U C T I O N

Plus encore que dans les autres domaines de la Médecine, la thérapeutique, en Psychiatrie , croit à pas de géant, et ceci sous ses différents aspects : psychanalytique, chimiothérapique, sociothérapique.

Chaque année, de nombreuses drogues nouvelles sont commercialisées, après une longue expérimentation pharmacologique et des essais cliniques répétés.

Elles transforment peu à peu la Psychiatrie : décapitant les symptômes , modifiant les tableaux cliniques, créant de nouveaux syndromes (neurologiques en particulier) ce qui amène à un remaniement des cadres nosographiques et des conceptions pathogéniques : enfin elles permettent un abord psychothérapique beaucoup plus rapide et profond, et améliorent ainsi dans bien des cas des pronostics encore sombres avant leur ère (1952).

Le clinicien doit donc faire face à un éventail de drogues de plus en plus riche mais dans lequel il lui est parfois difficile de choisir la plus efficace en fonction des symptômes ou du syndrome présenté. Combien de cas semblables en apparence (dont les indications paraissent identiques), évoluent différemment sous la même thérapeutique prescrite par le même praticien.

Car en effet, malgré les recherches en nombre croissant, entreprises sous de multiples aspects :

- neurophysiologique, électrophysiologique,
- psychanalytique,
- psychologique et psychophysiologique (conditionnement).

- biologique, biochimique,
- pharmacologique.

le mode d'action profond des drogues psychotropes, leur action à longue échéance, sont encore loin d'être élucidés.

Il n'est que de considérer les nombreuses classifications des drogues proposées et leur pierre d'achoppement, pour se rendre compte qu'à l'heure actuelle la plus valable reste encore la classification chimique.

Afin d'essayer de cerner plus objectivement le mode d'action d'un de ces neuroleptiques, ses meilleures indications (seul et en association avec d'autres drogues) et ses effets secondaires, nous avons pratiqué lors de l'utilisation de la THIORIDAZINE durant ces 2 dernières années (dans un service hospitalier et en post-cure) chaque fois que les conditions cliniques le permettaient un contrôle E.E.G. et psychologique (batterie de tests) avant, pendant et après traitement.

C'est cette expérience que nous rapportons ici en soulignant d'emblée qu'il s'agissait au départ d'une étude "non dirigée", c'est à dire qui n'avait pas pour but de prouver une hypothèse en prenant par exemple un échantillon bien défini , mais d'essayer de dégager dans les conditions cliniques hospitalières habituelles les perspectives offertes par la confrontation de ces trois données : CLINIQUE, ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE, PSYCHOLOGIQUE, dans une étude, a posteriori.

Bien entendu les impératifs de la clinique, de son évolution, les exigences de l'éthique la plus élémentaire en expérimentation thérapeutique (et surtout dans le domaine de la Psychopharmacologie) restreignent forcément le champ des enseignements que l'on pourrait en tirer.

Ce qui explique que sur les 180 malades traités 50 seulement aient pu être explorés de façon valable en électroencéphalographie et 22 seulement par les tests.

Nous avons choisi la THIORIDAZINE car c'est une drogue originale, à indications très étendues, mais dont la place est encore mal définie parmi les autres neuroleptiques et surtout dont la tolérance est relativement excellente ; ce qui nous a permis de poursuivre cette étude durant un temps suffisam-

ment long, exigence nécessaire pour juger avec le maximum d'objectivité les effets "d'imprégnation" de la drogue. Certes, depuis 7 ans de nombreuses publications sont déjà parues à son sujet et les preuves de son efficacité ne sont plus à faire. Il s'agit d'études pour la plupart purement cliniques, souvent étayées d'épreuves plus objectives telles que : WITTENBORN, LORR-SCALE, FERGUS FALL etc..., pratiquées à grande échelle, avec résultats statistiques parfois. Il n'en reste pas moins que toute observation clinique, si rigoureuse soit-elle, ne permet pas d'objectiver toutes les modifications apportées par un médicament, et de nombreux auteurs l'ont déjà souligné. Ces modifications peuvent souvent demeurer infracliniques, ou mettre en évidence d'autres aspects de l'action thérapeutique ; ceux-ci n'en gagnent pas moins à être connus, tant sur le plan diagnostique que pronostique, comme nous le verrons.

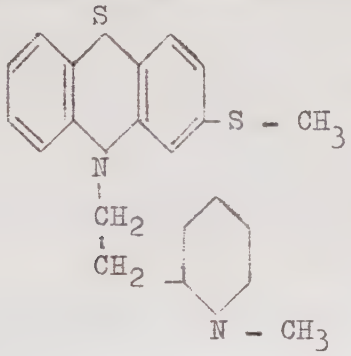
Après un bref rappel chimique et pharmacologique, nous exposerons les résultats cliniques, puis les données électroencéphalographiques et les données psychologiques, en les confrontant aux observations cliniques, et au fur et à mesure avec les résultats antérieurement acquis.

oOo

RAPPEL CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

CHIMIE :

Dérivé non halogéné de la piperidyl phenothiazine, la Thioridazine doit son originalité à la présence d'un groupement méthyl-thio CH_3-S en position 3, et l'adjonction à l'azote en position IO d'une chaîne latérale N-méthyl-piperidyl-éthyl.



3 méthyl-mercapto-IO 2' C N méthyl-pipéridyl (2")-éthyl-(I') phénothiazine*.

DONNEES PHARMACOLOGIQUES :

TAESCHLER et CERLETTI, BOISSIER et coll. les ont bien étudiées :

1 - Toxicité :

. La toxicité aiguë est inférieure à celle des autres neuroleptiques, la Chlorpromazine notamment ; pour le rat, par exemple, la D L 50 en I.V. est de 7I mg/kg pour la Thioridazine, et de 38 mg/kg pour la Chlorpromazine. La D L 50 per os est de I.060 mg/kg contre 2I0 mg/kg.

---

* Dénomination internationale : Thioridazine
Non commercial : Melleril ou T P 2I

Nous remercions les Laboratoires SANDOZ pour leur précieuse collaboration.

. La toxicité chronique : chez ce même animal, après un an d'administration, la dose léthale est de 70 mg par kg par jour. La dose de I0 mg/kg par jour est bien supportée.

(Aucun des animaux sacrifiés après 360 jours ne présentaient d'altérations viscérales ou de modifications de la formule sanguine).

Chez le chat la dose quotidienne de 50 mg (I7 à 24 mg/kg) per os durant 396 jours serait parfaitement supportée (après autopsie : aucune altération organique n'a été notée ; un seul animal aurait présenté une légère leucocytose).

2 - absorption digestive :

$\frac{\text{D L 50 IV}}{\text{D L 50 per os}}$ chez le rat = 3,7 °/₀ donc une absorption pratiquement égale à celle de la Chlorpromazine (3,6 °/₀).

3 - Tests sur les organes isolés : ils ont montré un effet :

adrénolytique

antispasmodique

antisérotonine

4 - L'expérimentation animale a montré :

. Un effet neuroleptique certain :

- Action sédative : l'activité motrice de la souris est réduite de 50 °/₀ avec 7,2 mg/kg S.C. (3,6 mg/kg suffisent chez la souris excitée par la faim ou l'amphétamine).

- Potentialisation de la narcose :

. aux barbituriques : la D E 50 de potentialisation d'une dose de pentothal inactive par elle-même (20 mg/kg I.V.) est de 3,6 mg/kg chez la souris.

. à l'éther :

. inhibition des effets moteurs et sympathomimétique de la morphine chez la souris par 5 mg/kg , mais potentialisation de son effet analgésique.

Mais surtout, ce qui la différencie des autres neuroleptiques : à la dose de 2 à 5 mg/kg en S.C. (chez le rat) la Thioridazine n'altère que modérément le réflexe conditionné utile de fuite, alors qu'elle diminue l'anxiété de ces animaux (réduction de la défécation émotionnelle). (Elle n'inhibe ces réflexes conditionnés qu'à la dose de I0 mg/kg , donc à une dose beaucoup plus élevée relativement aux autres neuroleptiques).

. Des effets végétatifs : adénolytiques
antivagale et parasympatholytique.

En particulier l'ulcère gastrique expérimental est diminué dans 40 °/₀ des cas chez le rat par administration de 25 mg/kg sous-cutané de Thioridazine.

Elle agirait dans ce domaine par un effet d'origine centrale complexe (TAESCHLER et CERLETTI).

- Signalons ici que nous avons retrouvé tous ces effets lors d'une expérimentation animale effectuée dans le Laboratoire du service, portant sur des chats recevant des doses de I0 à 50 mg par kg par jour ; et avons été frappé par l'intensité des effets végétatifs, surtout à doses élevée (notamment : action sur la membrane nictitante), qui diminuent peu à peu après 3 à 4 jours d'expérimentation ainsi que les autres effets secondaires :

. Des effets secondaires :

. ataxie : elle ne s'observe que pour les fortes doses (6 fois plus élevées que sous Chlorpromazine).

. l'effet cataleptique : (passivité, akinésie, rigidité des attitudes) n'apparait chez le rat que pour des doses également 6 fois plus fortes que sous Chlorpromazine.

. effet E.E.G. : à la dose de 0,5 mg/kg I.V. chez le lapin la Thioridazine fait apparaitre une augmentation des ondes lentes et des fuseaux (I à 2 c/s), mais la réaction d'alerte (arousal) au bruit n'est inhibée que pour les doses beaucoup plus fortes.

. l'effet hypothermisant est très modéré.

. effet sur le système cardio-vasculaire et respiratoire : sous forte dose apparaissent : dyspnée, collapsus (IO mg/kg I.V. entrainent un arrêt respiratoire avec collapsus).

Au total, la Thioridazine se caractérise par son action sédative et anti-émotionnelle, laissant intactes las facultés d'alerte et de fuite ceci avec le minimum d'effets catalepsiants.

Pour autant que l'on puisse établir un parallélisme entre l'expérimentation animale et la clinique (avec une extrême prudence bien entendu) : l'inhibition plus prononcée sur les réactions émotionnelles que sur les réflexes de fuite, l'effet sédatif notable mais non génant, et le peu d'effets cataleptsiant, correspondraient en clinique à l'action sélective : sédative, anxiolytique, anti-émotionnelle, avec le minimum d'effets secondaires neurologiques, comme nous allons le voir.

oOo

ETUDE CLINIQUE DE LA THIORIDAZINE

La Thioridazine a déjà fait l'objet de multiples essais thérapeutiques en France comme à l'étranger, et les preuves de son efficacité, tant au point de vue neuroleptique majeur que tranquillisant sont maintenant bien établies.

Il n'est pas dans nos intentions de passer ici en revue toute la littérature parue à son sujet (Cf. bibliographie).

Signalons toutefois que les premiers essais thérapeutiques en ont été effectués dès I957-I958 par REMY en Suisse et par DELAY et Collaborateurs en France,

que de nombreux travaux américains suivirent, à grande échelle, avec double-blind, méthode placébo, échelle de WITTENBORN, FERGUS FALL etc...

et que tous ces travaux s'accordent pour souligner son puissant effet anxiolytique et sédatif, mais aussi un effet anti-psychotique et hallucinolytique certain (quoiqu'à dose plus élevée que la Chlorpromazine),

tout ceci sans phénomène secondaire génant notamment avec peu ou pas de phénomènes extra-pyramidaux.

CONDITIONS DE L'ETUDE CLINIQUE

- L'étude clinique a porté sur une population hétérogène quant au sexe, à l'âge, à la répartition nosologique, à la durée d'évolution de la maladie - (ce large éventail pour nous permettre de préciser au mieux le mode de traitement et les indications prévalentes).

Nous rapportons ici les résultats de I8I observations.

Cette population se répartit comme suit :

- I4I malades de sexe masculin (service fermé)
- 40 malades de sexe féminin (service libre)

Age :
- ⩽ 20 ans : I0
- de 20 à 40 ans : I04
- de 40 à 60 ans : 5I
- ⩾ 60 ans : I6

Nosographie :

	Hommes	Femmes
Schizophrénies : 98		
Hébéphrénies simples	2I	4
Hébéphrèno-catatonies	9	0
Hébéphrènies délirantes	50	I4
Délires chroniques : I3		
Paraphrènie	I	
Paranoïdes	4	
P.H.C.	4	
Délires de persécution	3	
Passionnel	I	
Bouffées délirantes	2	
Etats dysthymiques : 20		
Excitatifs	3	
Dépressifs	2	7
Mélancoliques	3	5
Epilepsies	I6	2) Ce dernier groupe (48) mis
Affaiblissements intellectuels	5	) à la Thioridazine princi-
Etat d'arriération	I0	) palement pour les troubles
Déséquilibres	6	I) du caractère et du compor-
Névroses	I	7) tement.

Durée d'évolution :

- < 2 ans : 26
- de 2 à 9 ans : 52
- de IO à I9 ans : 75
- > 20 ans : 28

Tous les malades sauf 2 avaient déjà reçu des traitements variés, avec des résultats plus ou moins bons (dont 39 sans aucun effet).

- Présentation. Posologie :

La Thioridazine qui malheureusement ne peut être prescrite que per os (ce qui en diminue les indications d'emblée chez les malades très agités ou opposants et en a fait parfois stopper l'emploi par refus lors d'une rechute) :

. a été administrée sous ses 2 formes :

Comprimés à 50 mg (surtout en ce qui a concerné les posologies faibles ; signalons toutefois que l'introduction récente des comprimés à I00 mg en a grandement facilité l'administration).

Solution buvable (à 4 °/₀), plus facile à donner, plus "sûre" pour éviter "les fraudes", mais responsable dans de nombreux cas, de troubles digestifs, cessant au passage en comprimés (donc liés à l'excipient.

. La posologie en a été variable : de 50 à 800 mg (nous n'avons pas dépassé cette dose car des divers travaux portant sur les essais à doses élevées (jusqu'à 4 g), il ressort non seulement que l'efficacité n'a jamais été supérieure, mais que des effets secondaires nocifs, tels une rétinopathie sont apparus).

- 500 mg en moyenne globale
- 650 mg en moyenne dans le groupe des schizophrènies.

La Thioridazine a été généralement donnée à dose rapidement croissante (début à I00,200 ou 300 mg, puis augmentation de I00 à 200 mg par semaine pour atteindre un palier de 600 à 800 mg , les cures d'entretien ensuite se situant aux alentours de 300 à 400 mg, tout ceci en fonction de l'évolution clinique et des symptômes et syndromes présentés.

- La durée des cures également : de 8 jours à 20 mois (actuellement nous disposons pour certains de nos malades d'un recul de 2 ans).

Les malades sortis ont été suivis en majorité en post-cure, ce qui a permis de juger de la stabilité des améliorations en particulier de la qualité de la réinsertion sociale.

- Enfin la Thioridazine a été prescrite :

. Seule dans I04 cas

. Associée à un traitement de fond dans 25 cas (épileptiques : traitement de fond non modifié).

. Associée à une autre drogue psychotrope : 26 cas (neuroleptiques surtout, rarement thymoanaleptiques, exceptionnellement barbituriques : 3 cas), d'emblée ou au cours de la cure : soit que l'indication nous ait paru intéressante en fonction de la forme clinique, ou bien que la nécessité s'en soit fait sentir après échec partiel de la Thioridazine seule.

. Instituée en tant que relais d'un neuroleptique majeur : 2I cas.

Le traitement a donc été institué : soit d'emblée (entrants), soit après arrêt du traitement antérieur peu efficace (dans ces cas la substitution a été :

.. soit instantanée - malades dont on connaissait l'aggravation rapide à l'arrêt d'un neuroleptique majeur ou malades en pleine rechute sous traitement.

.. soit après quelques jours d'observation sans traitement).

. Enfin dans 40 cas on a dû associer un traitement correcteur, de façon transitoire ou continue (ceci sera détaillé au chapitre des effets secondaires).

Les examens cliniques ont été quotidiens lors de la première semaine, puis hebdomadaires : psychiques, neurologiques, somatiques, avec surveillance régulière du pouls, de la tension artérielle, de la température.

Etant donné le grand nombre de malades suivis, il a été malheureusement impossible d'utiliser ici la méthode placébo ou d'autres méthodes beaucoup plus objectives au point de vue clinique (échelles) mais nous ne cherchions pas encore une fois à préciser l'efficacité de la drogue par des résultats statistiques ; seulement a en cerner le mode d'action sur les symptômes et syndromes présentés, par la clinique et les méthodes para-cliniques.

ANALYSE DES RESULTATS CLINIQUES

Il serait fastidieux de rapporter ici les résumés des I80 observations. Nous ne citerons donc que quelques cas, parmi les plus typiques, à l'appui des résultats observés.

Signalons d'emblée que notre attention a surtout porté :

- d'une part, sur les schizophrènes chroniques très détériorés en apparence ayant déjà subis de multiples thérapeutiques sans résultat (telles que par exemple : insulinothérapie, électrochocs, neuroleptiques divers, voire lobotomie. 50 °/₀ de ces malades étaient hospitalisés depuis plus de I0 ans). Ces malades, selon les travaux de COHEN, FULTON, HOLLISTER en particulier, auraient bénéficié (auraient été "réactivés") de cures plus ou moins prolongées. La moitié des E.E.G., la majorité des tests mentaux, portent sur ce groupe.

- d'autre part, parmi les nombreux malades présentant des troubles du caractère et du comportement (quel qu'en soit le diagnostic, en dehors de la schizophrénie, qui perturbent encore fréquemment les pavillons malgré l'emploi des neuroleptiques majeurs), sur les épileptiques, difficiles à équilibrer, dont la comitialité clinique et électrique est parfois aggravée par les neuroleptiques. (Les avis sont d'ailleurs divergeants à ce sujet quant à la Thioridazine (PAUIG, PAULSON, HOLLISTER, LUIS P. SANCHEZ LONGO).

En ce qui concerne les états aigus, bouffées délirantes, manies, mélancolies, l'absence de forme injectable, la lenteur d'action relative de la Thioridazine en ont limité les applications.

Dans l'ensemble des cas, l'efficacité de la drogue ne fait aucun doute (Sauf en ce qui concerne les affaiblissements intellectuels : un seul bon résultat sur 5).

Nous décrirons les résultats selon les groupes nosologiques, puis selon les symptômes majeurs présentés, en terminant par la tolérance.

Groupe des Schizophrènes : 98 malades: 80 hommes
I8 femmes

Nous avons coté les résultats globaux de la façon suivante (tout en reconnaissant la grande part de subjectivité inhérante à ce mode de cotation):

+++ très grande amélioration
sortie quand elle est possible dans le contexte social donné.

++ nette amélioration (parfois sortie possible dans un bon encadrement).

\+ amélioration partielle, parfois passagère.

0 résultat nul

\- aggravation

R Rechute (soit dans le service, soit en post-cure sous traitement ou après arrêt médical ou spontané).

Diagnostics			Améliorations			Résultats nuls 0	Aggravations -	Rechutes R
			+++	++	+			
Hébéphrènies simples	2I	♂	4	3	II	3	0	3
	4	♀	3	I	0	0	0	I
Hébéphréno-catatonies	9	♂	0	2	4	I	2	0
	0	♀	-	-	-	-	-	-
Hébéphrènie délirantes	50	♂	II	I5	I7	6	I	II
	I4	♀	9	3	0	0	2	3

Tableau n° I : Groupes des schizophrènes : résultats globaux

Nous avons recherché de quelle façon se répartissaient les résultats :

. en fonction de la forme clinique de schizophrénie et des symptômes présentés .

. de la durée et du mode d'évolution (par poussées ou d'une seule tenue).

. enfin des modalités du traitement : Thioridazine seule ou en association (en considérant la rapidité d'action sur les symptômes).

Résultats en fonction de la forme clinique :

70 °/o des schizophrènies ont été améliorées :
Hébéphrènies simples : 83 °/o
Hébéphrènies délirantes: 85 °/o

Mais les sorties prédominent nettement en ce qui concerne les formes délirantes : 33 °/o contre 20°/o dans les formes simples.

Ce sont les hébéphrèno-catatonies qui ont été le moins influencées mais il s'agissait de formes anciennes, déjà rebelles pour la plupart à toute thérapeutique, et évoluant depuis plus de I0 ans d'une seule tenue.

En effet les meilleurs résultats ont été obtenus dans les schizophrénies évoluant par poussées. Cependant il faut noter 3 améliorations très importantes, I4 importantes et 23 partielles parmi 55 cas désespérément chroniques.

Résultats en fonction de la durée d'évolution :

Bien entendu les formes récentes ont le mieux réagi : jusqu'à 2 ans d'évolution on note I00 °/o de succès (+++) et jusqu'à 7 ans I00°/o d'améliorations.Au total, dans les 2 cas tant par la Thioridazine seule qu'en association. Puis au fur et à mesure que la durée croit les pourcentages des bons résultats décroissent mais plus rapidement en ce qui concerne la thioridazine seule (ceci surtout pour les sorties).

	Pourcentage d'amélioration très importante (+++)	
	Thioridazine seule	Associée
de 3 à 7 ans d'évolution	33 °/o	45 °/o
de 8 à I2 ans "	20 °/o	40 °/o
de I3 à 20 ans "	I6 °/o	28 °/o

Signalons enfin que les délais (sous Thioridazine seule) pour obtenir une amélioration sont variables ; dans certains cas de formes chroniques et anciennes il a fallu parfois poursuivre l'essai durant de longs mois à fortes doses (1 an, 800 mg) avant de voir apparaitre un réveil progressif de l'intérêt, une diminution des phénomènes psychosensoriels, alors inespérés.

Nous devons donc souligner à l'encontre de certains auteurs, qu'il est souhaitable chez ces schizophrènes de prolonger l'essai aussi longtemps que possible sous peine de passer à côté d'une amélioration tardive ; (en s'aidant comme nous le verrons de l'E.E.G. et des tests en vue du pronostic thérapeutique).

Résultats en fonction des modalités de l'action sur les symptômes :

Nous avons étudié l'effet d'une part sur les symptômes aigus et subaigus :

- expériences délirantes primaires : hallucinations, automatisme mental, thèmes délirants
- les troubles de l'humeur : excitation , dépression
- l'anxiété - l'insomnie.
- les troubles du comportement : agressivité, impulsivité tenue.

D'autre part, sur ce qui reste en général une fois ces symptômes améliorés chez les schizophrènes (c'est-à-dire sur le fond schizophrénique même, qui persiste malheureusement dans la majorité des cas après guérison des symptômes aigus):

- autisme - perte du contact avec la réalité
- athymhormie (indifférence, désintérêt, inaffectivité)
- apragmatismé

. Sous Thioridazine seule (54 schizophrènes sur les 98)

- Dans tous les cas on a noté d'abord une sédation de l'agitation, de la sthénie , des impulsions, de l'anxiété et de l'insomnie (d'ailleurs seuls symptômes modifiés dans les améliorations partielles) dans des délais assez rapides : 1 à 2 semaines en moyenne.

- La stabilisation de la thymie a été plus tardive : 1 à 2 mois avec sensation de bien être, légère euphorie , alors que les idées délirantes sous-tendues par les phénomènes psycho-sensoriels s'estompaient.

- L'automatisme mental a parfois résisté plusieurs mois puis s'est éteint, parallèlement à la reprise d'un meilleur contact avec le réel, d'un pragmatisme efficace non stéréotypé.

- En fait c'est surtout l'action sur ces derniers aspects : sur l'automatisme, l'athymhotmie, bref l'action en profondeur sur le "noyau schizophrénique" qui nous a frappés : action certes à longue échéance, mais durable, persistant ensuite à la diminution, voire à l'arrêt du traitement dans quelques cas :

- Sortant peu à peu de leur indifférence les malades reprenaient goût à des activités de groupes : jeux, menues tâches au réfectoire, au dortoir; et dans les meilleurs cas devenaient capables d'assumer ensuite une tâche régulière à l'ergothérapie de l'hôpital, prélude à l'activité envisagée lors de la sortie.

Parallèlement la tenue s'améliorait ; les malades prenaient soin de leurs affaires, de leur toilette (présentation soignée).

Point le plus important, le malade sortant de son attitude autistique, le contact pouvait alors s'établir en profondeur, permettant la prise de conscience des problèmes et de la maladie.

Ainsi certains malades ont pu peu à peu émerger de l'indifférence affective où ils étaient plongé parfois depuis plus de IO ans.

L'observation suivante en est un exemple frappant :

OBSERVATION N° 2I - MAG... Guy, 4I ANS .

Hébéphrènie simple.

Début il y a 2I ans par une bouffée délirante nettoyée par une série de dix-huit électro-chocs.

Mais un an plus tard, rechute : se présente comme un grand hébéphrène avec pensée autistique, apragmatique, inaffectivité, désintérêt, impulsions, vague délire très pauvre de persécution par sa mère.

Les divers traitements entrepris ont entrainé des améliorations fugitives et n'ont jamais agi sur le pragmatisme et l'affectivité.

Essais de la Thioridazine

Traitement débuté il y a I2 mois poursuivi actuellement.

Posologie : 400 mg pendant I7 jours
600 mg pendant I7 jours
800 mg depuis

Actuellement après un an de traitement a eu plus de : 280 g.

Traitement associé nul.

Etude clinique :

Lors de l'essai de la Thioridazine, autistique, apragmatique, sale, désintérêt de tout, désorientation temporo-spatiale, discrète note anxieuse.

Sous Thioridazine, en un mois l'anxiété a disparu, on commence à noter un besoin de communiquer et un petit pragmatisme apparait, avec activité de travail et de jeu très limitée.

Quatre mois après, possibilité de permission et intérêt pour ce qu'il voit et ce qui l'entoure, notamment journaux, télévision. Une certaine affectivité, notamment envers la psychologue et le personnel infirmier se manifeste.

Le pragmatisme s'améliore, M.. devient soigneux de sa personne.

L'orientation est excellente.

Demande des permissions dans sa famille, qui sont des réussites complètes.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Très importante amélioration portant surtout sur le fond hébéphrènique, sur le pragmatisme, l'affectivité, l'attention et l'intérêt.

Amélioration encore plus spectaculaire chez un hébéphrèno-catatonique plongé dans son monde autistique depuis plus de 20 ans:

OBSERVATION N° 29 - LAP... Maurice - 43 ANS .

Hébéphrèno-catatonie.

Evoluant depuis une vingtaine d'années sans rémission. Echec de tous les traitements neuroleptiques à l'exception du Majeptil qui avait entrainé une légère amélioration passagère, mais avec des troubles extra-pyramidaux notables.

Essais de la Thioridazine :

Durée totale: 382 jours

Posologie : 600 mg x I7 jours
800 mg x I2 mois

Dose totale : 302 g 2

pas de substances associées.

Etude clinique :

Avant traitement : automatisme. Négativisme. Catalepsie. Désintérêt, apragmatisme. Gâtisme et impulsions (de façon intermittente). Hallucinations auditives vraisemblables (attitudes hallucinatoires).

A l'examen neurologique : figé, roue dentée bilatérale, léger tremblement des mains.

Sous Thioridazine : durant la première semaine semble plus triste mais un peu moins figé (la roue dentée a disparu).

Au début de la 3e semaine le contact reste très pauvre mais le malade se lève et retourne à l'ergothérapie. On augmente la dose et I5 jours plus tard (1 mois après le début) l'amélioration devient très nette. Le contact est meilleur. L'entretien dure plus de 5 minutes . La mimique est encore pauvre mais adaptée. Sourit de façon motivée.

Etat stationnaire durant 2 mois, puis légère rechute : réponses monosyllabiques. Attitude figée. Apragmatisme pendant 1 mois.

Du 6e au 9e mois : identique à la première amélioration. Puis nouvelle rechute durant 1 mois plus sérieuse : autistique, négativiste, cataleptique.

Après un an de traitement le malade se présente actuellement en pleine amélioration : présentation plus soignée. Souriant. Répond par des phrases adaptées, quoique toujours à mi-voix. Nie toute hallucination. Travaille de façon régulière, s'intéresse à l'anglais et à l'allemand qu'il avait appris autrefois.

Aucune impulsion depuis un an. N'est plus catatonique.

L'examen neurologique est normal.

N'est plus désorienté dans le temps mais aucune critique des troubles.

Effets secondaires :

Légère accélération du pouls et petite hypotension stationnaire.

Aucun effet extra-pyramidal (au contraire atténuation du syndrome neurologique antérieur).

Conclusion :

Amélioration nette : disparition du syndrome catatonique, des hallucinations, des impulsions. Amélioration du contact, de l'indifférence et du pragmatisme.

Chez certains délirants enfin on a pu voir, non seulement un enkystement des idées délirantes, mais parfois une guérison pratiquement complète avec critique de l'épisode délirant, et un retour à l'efficience antérieure ; (tous ces aspects sont encore mieux objectivés par les tests, comme nous le verrons à ce chapitre ; exemple : Obs. n° 62).

Il en est de même pour la réouverture vers le monde extérieur : le point capital est la réinsertion sociale, but de toute thérapeutique psychiatrique :

On peut dire que sous Thioridazine les sorties ont été grandement facilitées :

. par le réveil progressif de l'intérêt et de l'affectivité, (sortant les malades de leur athymhormie); mais sans les plonger pour cela dans un syndrome neurologique anxiogène extrêmement génant quant à la reprise d'une activité extérieure ; sans passivité aucune, permettant un pragmatisme non stéréotypé.

. par la prise de conscience des problèmes posés par la maladie, des difficultés avec leur entourage (d'où parallèlement une diminution de l'agressivité envers les parents par exemple).

Donc une réinsertion familiale et professionnelle encore facilitée par le fait :

- d'une thymie stabilisée
- d'un retour dans certains cas à l'efficience intellectuelle antérieure : reprise des études (obs. n° 86 cf. chapitre des tests) ou du métier antérieur (abandonné parfois depuis longtemps).

OBSERVATION N° 35 - SQU... Pierre - 29 ans.

Hébéphrènie délirante .

Evoluant depuis huit ans chez un sujet de niveau intellectuel supérieur. Début des troubles par sentiment d'hostilité de l'entourage, thèmes de persécution peu systématisés, mentisme. Automatisme mental, syndrome d'influence. Insomnie totale, toxicomanie barbiturique ; phases anxieuses avec tentatives de suicide à répétition. Apragmatisme, désintérêt, inaffectivité.

Echec de plusieurs traitements dont psychanalyse, neuroleptiques. Lors de l'hospitalisation traité par Butyrophénone 3 mg . Lévomépromazine 50mg .

Essai de la Thioridazine :

Posologie : 300 mg x 1 an
Substances associées : nulles

Etude clinique :

Amélioré rapidement par Butyrophénone-Lévomépromazine. Sort au bout de deux mois : disparition de tous les éléments, anxiété, automatisme mental, persistance d'une dysomnie. Par contre, l'absence de toute action sur les phénomènes de discordance, l'indifférence, l'apragmatisme, l'inaffectivité. Ne peut reprendre ses études de mathématiques.

Suivi en dispensaire, substitution brutale : arrêt de la Butyrophénone-Lévomépromazine et mise à 300 mg de Thioridazine. Amélioration rapide de l'insomnie, puis trois semaines plus tard, beaucoup moins anxieux.

Au deuxième mois seulement, on assiste à un éveil au monde extérieur. A repris ses cours à la Faculté pour passer enfin son dernier certificat de licence de mathématiques.

Amélioration de l'affectivité et de la sociabilité. Pensée beaucoup moins diffluente et plus concrète. Diminution importante des paramimies.

Le troisième mois, extériorise spontanément un certain nombre d'obsessions phobiques qu'il critique parfaitement. Excellent contact. Disparition totale des paramimies. Analyse parfaite des réalités.

Le quatrième mois, petite rechute, légère reprise de l'anxiété avec préoccupations hypochondriaques. Cette période correspond à une diminution de la posologie faite par le malade qui n'ingérait que 200 mg par jour.

Retour à l'état antérieur avec reprise du traitement à 300 mg et critique de la rechute.

A passé brillamment son dernier certificat de mathématiques et a trouvé un emploi dans une entreprise d'électronique comme math.-physicien.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Amélioration supérieure à Butyrophénone-Lévomépromazine.

. Thioridazine en association :

Dans I/3 des cas la Thioridazine a été :

- soit associée à un neuroleptique majeur (échec partiel de l'un des deux médicaments).

- soit donnée à titre de relais (de la Thiopropérazine principalement :

  . parfois en vue d'une amélioration plus parfaite (obs. n° I4)

  . parfois afin d'essayer de juguler les effets secondaires moteurs extrêmement génant créés par les neuroleptiques à action extra-pyramidale prévalente (obs. n° 37 et 38).

Exemples d'observations : association Thiopropérazine-Thioridazine :

OBSERVATION N° I4 - MAN... Patrice - I9 ans.

Hébéphrènie simple.

Essai de la Thioridazine :

Mis à la Thioridazine par voie buccale pendant une période de 3 mois :

200 mg pendant 3 semaines
400 mg ensuite (I0 semaines)

Avec le traitement associé suivant :

Artane 5 mg
Ponalide IO mg

Dose totale : 32 g

Etude clinique :

Discordant, Indifférent. Apragmatique. Inaffectif. Pensée floue, autistique. Impulsif, Insomniaque. Etait initialement sous Thiopropérazine qui l'avait déjà amélioré mais qui avait provoqué un syndrome extra-pyramidal avec tremblement, voix explosive et très mal supporté par le malade. On relaie par Thioridazine.

Après 3 semaines de traitement : dit se sentir mieux avec la Thioridazine, affirme mieux dormir. En réalité plus hébéphrèno-catatonique qu'avec la Thiopropérazine. Réponses encore plus brèves et explosives et surtout très nombreux barrages. Explique qu'il solliloque mais qu'il n'entend pas de voix, ni de transmission de pensée.

On double la dose de Thioridazine.

Au 2e mois : est suffisamment stabilisé pour aller en permission de I5 jours. S'y comporte bien mais se plaint de fatigabilité.

Sort au 3e mois: est alors calme, non discordant, mais un peu instable et apragmatique. Son parler reste explosif, il manifeste une certaine affectivité vis à vis de ses parents adoptifs.

Effets secondaires :

A 400 mg se plaint de quelques contractures malgré les anti-parkinsoniens.

Conclusion :

Légère rechute lors du passage de la Thiopropérazine à la Thioridazine puis amélioration progressive et supérieure à celle obtenue sous Thiopropérazine portant sur : l'affectivité, le contact, le pragmatisme, l'anxiété, l'insomnie, les impulsions, permettant la sortie au bout de 3 mois.

OBSERVATION N° 37 - CAP... Roland - 27 ans -

Hébéphrénie délirante.

Evoluant depuis cinq ans chez un sujet d'un niveau intellectuel supérieur. Syndrome d'automatisme mental intense, syndrome d'influence, délire incohérent avec thèmes mystiques prévalents. Néologismes. Apragmatisme, désintérêt, conservation relative de l'affectivité. Insomnie totale. Traité aux Etats-Unis par psychanalyse (deux ans). Hospitalisé dans le service durant sept mois.

Essai de la Thioridazine :

Posologie : 200 mg x 4 mois
300 mg x 2 semaines
400 mg x 2 mois
500 mg x IO mois

Durée totale : I6 mois

Dose totale : 205 g

Substances associées : Thiopropérazine IO mg (du Ier jour au 4e mois)
Ponalide IO mg

Etude clinique :

Sous Thiopropérazine , on assiste progressivement à une disparition des thèmes délirants, puis de l'automatisme mental et par la suite de certains éléments de la série schizophrénique.

Ebauche de pragmatisme dans le service après quelques mois seulement. La Thiopropérazine par ailleurs, a entrainé un syndrome akinétique et un léger tremblement corrigés par Ponalide IO mg.

Sorti : suivi en dispensaire.

Ce n'est que 3 mois après sa sortie qu'il peut commencer à travailler comme tourneur.

Il persiste une indifférence au monde extérieur et un désintérêt total, critique des thèmes délirants, avec conscience de la baisse de ses facultés intellectuelles.

On relaie progressivement par la Thioridazine , en arrêtant totalement la Thioproperazine au bout de quatre mois.

Aucune modification pendant cette période, et à 400 mg seulement au bout de 1 mois, on note une légère rechute avec : petite subexcitation, difficulté d'endormissement, reprise des préoccupations métaphysiques et mystiques. Réapparition de quelques thèmes délirants, sans éléments hallucinatoires. Le pragmatisme et le comportement restant inchangés.

On augmente à 500 mg et ce n'est que trois semaines après, qu'on assiste à la disparition de tous ces éléments pathologiques.

Puis, peu après, une amélioration est notée. Cette amélioration est supérieure à celle notée sous Thiopropérazine et porte aussi bien, sur le niveau de la conscience avec une auto-critique plus poussée de la période pathologique, que sur le plan intellectuel. En effet , le malade abandonne son métier de tourneur pour prendre celui de dessinateur industriel donnant toutes satisfactions.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

A la substitution de la Thiopropérazine, et sous Thioridazine 400 g , légère rechute. Puis amélioration plus profonde sur le fond schizophrènique.

OBSERVATION N° 38 - SEJ... Yves - 25 ans.

Hébéphrènie délirante.

Evoluant depuis 2 ans. Idées délirantes de mission (il est le Christ) d'influence et de persécution, automatisme mental, agressivité, impulsivité. Rationalisme morbide. Axiété intense. Apragmatisme.

Antécédents de déséquilibre. Un internement antérieur il y a deux ans.

Essai de la thioridazine :

Posologie : 100 mg x 6 jours
200 mg x 2 jours
300 mg x 5 jours
400 mg x 9 jours
600 mg x 8 jours
400 mg x 4 mois
600 mg x 1 mois
200 mg x 2 mois

Dose totale : 89 g

Durée totale : 8 mois

Traitements associés :

Thiopropérazine : 50 mg au début pendant 6 jours
40 mg x 2 jours
30 mg x 5 jours
20 mg x 9 jours

Artane 15 mg : du 1er au 22e jour.

Etude clinique :

Traité d'abord par Thiopropérazine I.M. Amélioration spectaculaire au bout d'une semaine : disparition totale des idées délirantes, prise de conscience de l'état morbide avec dépression réactionnelle. Disparition de la sténicité, des impulsions, de l'anxiété, de l'apragmatisme.

Cette amélioration persiste après trois semaines (et trans-

formation des injections en gouttes : 50 mg) permettant des permissions.

Mais le malade reste légèrement anxieux, se plaint de tasikinésie et de dysomnie. On décide alors de relayer par la Thioridazine à dose progressivement croissante (alors que l'on baisse concurremment la Thiopropérazine en trois semaines) pour envisager la sortie dans de meilleures conditions.

L'amélioration se maintient. Le malade signale qu'il se sent davantage reposé, plus détendu, qu'il dort mieux. La tasikinésie disparait progressivement et ne reparaitra pas à l'arrêt de l'Artane. Il travaille régulièrement, trouve du travail à l'extérieur, Sort après un mois.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Maintien de l'amélioration spectaculaire obtenue sous Thiopropérazine portant sur tous les symptômes sauf l'anxiété. Disparition totale de l'anxiété, de la dysomnie; de la tasikinésie sous Thioridazine. Traitement de relais parfait.

Suivi ensuite en post-cure. Amorce une rechute progressive depuis, mais avait diminué spontanément les doses. Prenait régulièrement 100 mg.

Après réaugmentation à 300 mg, disparition rapide de tous les éléments psychopathiques.

Ici comme dans certains cas, la Thioridazine a non seulement conservé, parfois après une légère rechute, le bénéfice acquis sous Thiopropérazine, mais a pratiquement "guéri" ce malade, permettant une réinsertion maximale.

Au total :

. l'association à la Thiopropérazine a été la plus bénéfique :
  95 °/₀ d'améliorations
  60 °/₀ de sorties

. à la butyrophénone, moins bonne :
  88 °/₀ d'améliorations
  mais 40 °/₀ de sorties seulement.

. à la Chlorpromazine, à la Lévopromazine, inefficace.

Ont bénéficié de ces associations :

- D'une part les formes très délirantes avec syndrome psycho-sensoriel riche (la Thiopropérazine et la Butyrophénone apportant une sédation plus rapide des hallucinations et de l'agitation).

- D'autre part les formes très athymhormiques, évoluant depuis longtemps, comme nous l'avons vu (Cf. résultats en fonction de la durée d'évolution - p. n° I5).

D'après ces données nous avons peu à peu mis au point dans le service répondant à ces indications, le schéma thérapeutique suivant :

Traitement d'attaque par la Thiopropérazine injectable (2 à 4 ampoules) puis relais par la Thioridazine à doses croissantes (de 300 à 800 mg) en baissant progressivement la Thiopropérazine en un mois à 6 semaines ; en associant d'emblée la Thioridazine s'il y a notion d'un syndrome extra-pyramidal secondaire aux neuroleptiques dans les antécédents, ou très rapidement si le malade présente une gène psychomotrice, une insomnie, de l'anxiété.

A la sortie 200 à 400 mg de Thioridazine suffisent en général en post-cure.

. Action de la Thioridazine dans les autres groupes :

Délires chroniques : sur les I3 délirants chroniques traités on note :

- 8 améliorations franches (sorties) et
- 3 améliorations partielles.

Les traitements ont été variables dans leur durée (2 à I6 mois) et leur posologie, celle-ci en moyenne plus faible que chez les schizophrènes : de 400 à 600 mg.

L'amélioration a d'abord porté sur la sthénie, le contact puis l'enkystement des idées délirantes.

Dans l'ensemble, la Thioridazine est moins hallucinolytique que les butyrophènones et la Thiopropérazine, mais elle a pris le relais dans 2 cas de façon satisfaisante, sans rechute.

Là encore l'action sur la thymie a été importante, régularisant soit un vécu euphorique, soit le plus souvent dépressif allant de pair avec les idées de persécution (obs. n° I03).

. Les troubles du caractère et du comportement : Thioridazine seule en général
Dose de I00 à 400 mg.

Epileptiques :

Ces malades nous ont intéressé spécialement car pour la plupart résistants à toutes thérapeutiques neuroleptiques (en plus des anticomitiaux): visqueux, bradypsychiques, violents, impulsifs, revendicants. La plupart hospitalisés depuis des années pour leurs troubles du caractère, quelques uns par intermittence.

Les traitements de fond ont été continués, sans modification (les crises étaient en général bien équilibrées par ceux-ci).

Parmi ces 27 épileptiques (dont 11 placés pour troubles psychotiques) on note globalement 70°/o d'améliorations dont 33 °/o de sorties.

Clinique / Crises	Amélioration +++	Amélioration ++	Amélioration +	Résultats nuls 0	Aggravation -	
Amélioration des crises	I23 I22 II5	II0 bis II9	I8	I24 bis		7
Aucun changement	I40 I02 I67 I72 II8 I44	I2I II7	34 II4 69	I43 I24 48 II0 III		I6
Aggravation des crises			II3 II6		II2 I20	4
	9	4	6	6	2	27

Tableau n° 2 (par numéro d'observation)

D'après le tableau analytique (n° 2) on peut noter un parallélisme entre l'amélioratinn des symptômes cliniques et la diminution des crises (25°/o des cas) ou surtout fait important pour un neuroleptique leur non modification (dans 60 °/o des cas).

Signalons ici l'influence heureuse sur le contact, moins visqueux, le malade est moins bradypsychique. Au total, des résultats meilleurs que sous Chlorpromazine, Lévomépromazine, Butyrophénone.

Exemples d'observations :

OBSERVATION N° II5 - DEP... Louis - 39 ANS.

Comitialité convulsive et psychique.

Troubles du comportement, délits mineurs. 5 internements depuis I954. Ethylisme surajouté.

Essai de la Thioridazine :

Durée : I9 jours

Posologie : 600 mg pendant I9 jours

Traitement associé : Gardénal 0,20
Dihydan n° 3
Epiclase n° 2

Etude clinique :

Entre dans le service venant d'une prison. Reçoit un traitement anti-épileptique auquel sont adjoints différents neuroleptiques (lévomépromazine, Butyrophènone). Des incidents fréquents surviennent : bagarres, bris de carreaux, tentatives d'évasion. 3 épisodes de fureur suivis d'un état subconfusionnel et d'une amnésie.

La Thioridazine est essayé 6 semaines après l'admission. On observe une nette amélioration du comportement. Le malade est calme, sa présentation se modifie. Le contact est moins visqueux. Aucun nouvel équivalent comitial n'est noté. La sortie est accordée un peu moins de 3 semaines après l'essai de la Thioridazine.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Amélioration nette des troubles du comportement chez un épileptique, disparition des diverses manifestations comitiales.

OBSERVATION N° II8 - HAF... Michel - I9 ans.

Arriération mentale. Comitialité.

Placé depuis 6 ans, à l'occasion de manifestations caractérielles graves. Bradypsychie. Alternance de phases dépressives et de sub-excitation. Parfois discordant. Extériorise des hallucinations auditives depuis 6 mois.

Déjà amélioré sous neuroleptiques.

Essai de la Thioridazine :

Durée : 47 jours

Posologie : 300 mg x 47 jours

Dose totale : I4 g

Traitement associé (de fond) : Gardénal 0,I5
Dihydan n° 3
Mysoline n° 3

Etude clinique :

Avant traitement : bradypsychie. Contact pauvre. Halluciné mais réticent. Travaille cependant régulièrement.

Sous traitement : dès la 2e semaine, parait beaucoup plus calme, dit "se sentir détendu, n'être plus halluciné". Le contact est nettement meilleur.

Cette amélioration persiste durant 6 semaines. Le malade est alors placé en Colonie Familiale.

Pas de rechute depuis.

Effets secondaires :

Nuls (aucune incidence sur les crises épileptiques).

Conclusion :

Amélioration +++ chez un caractériel comitial halluciné ayant permis le placement en Colonie Familiale.

Les syndromes démentiels ont été peu améliorés dans l'ensemble ;
notons seulement une sédation de l'agitation et de l'insomnie.

Les débiles et arriérés, par contre ont été mis avec profit à la Thioridazine ; ils avaient certes été améliorés par les neuroleptiques antérieurs mais présentaient encore des périodes d'agitation agressive, avec réactions clastiques, et une instabilité psychomotrice ; ou au contraire un gros ralentissement psychomoteur avec syndrome extrapyramidal important.

Le traitement a permis 3 sorties sur IO, ce que l'on peut considérer comme un résultat magnifique à ce niveau. Exemple :

OBSERVATION N° I28 - ROB... Louis - 20 ANS -

Débilité mentale profonde avec gros troubles du comportement.

Hémorragie méningée à IO mois. Crises convulsives jusqu'à 5 ans. Interné depuis 7 ans pour crises de colère, impulsivité. Episodes dépressifs

Essai de la Thioridazine :

Durée totale : 3 mois

Posologie : 200 mg x 90 jours

Dose totale : I8 g

Traitement associé : Artane 5 mg n° 2 de la 6e semaine à la fin.

Etude clinique :

Avant traitement : sous chlorpromazine (50 mg). Tenue correcte. Calme mais un peu déprimé, totalement apragmatique. Affectivité pauvre. Parasitisme mimique. A la limite de la discordance.

A l'examen neurologique : réflexes vifs et Babinski à droite. Léger tremblement des extrémités.

Sous traitement : dès la 2e semaine, le contact est meilleur. Le malade recommence à travailler. Beaucoup moins indifférent. Réponses plus adaptées, calme et détendu. Dort mieux.

Cette amélioration persiste durant 3 mois, permettant une permission puis une sortie définitive avec ce traitement.

Effets secondaires :

L'accentuation du tremblement des extrémités nécessite l'adjonction d'Artane 5 mg n° 2 après 6 semaines ; ce tremblement persiste sous anti-parkinsonien mais atténué. Tachycardie à IOO.

Conclusion (Obs. n° I28)

Amélioration portant sur le comportement, le pragmatisme, la thymie.

Pas de rechute depuis 1 an.

Déséquilibres :

On note 4 sorties sur 7. La Thioridazine a agi d'abord sur le symptôme "revendication" et sur l'insomnie, a favorisé une adaptation asilaire rapide .

Névroses :

7 sorties rapides sur 8 (la 8e étant une névrose grave, évoluant depuis une encéphalite infantile, voire pré-psychotique - Obs. n° I50 cf. chapitre des tests).

L'anxiété, le facteur dépression, l'insomnie ont toujours cédé en 2 à 3 jours.

Dans les états dépressifs et mélancoliques, nous avons obtenu des résultats rapides et durables, surtout en association avec l'amytryptilline. Amélioration portant d'abord sur l'anxiété et l'insomnie, puis l'asthénie avec sensation de mieux-être, enfin sur les idées de déchéance (auto-dépréciation), d'incurabilité, et la douleur morale, enfin les éléments hypochondriaques et délirants éventuels.

TOLERANCE

Elle a été remarquable dans l'ensemble sur tous les plans et même à longue échéance. Nous ne pouvons en détailler ici tous les aspects.

Signalons toutefois qu'au point de vue cardio-vasculaire les effets ont été minimes et que nous n'avons jamais retrouvé de potentialisation des effets hypotenseurs avec la Thioridazine, comme il a déjà été signalé, ni de syndrome de déshydratation.

Par contre, il faut noter l'apparition d'un syndrome confusionnel sous Thioridazine, Thiopropérazine et Ethybenzatropine, réduit dès l'arrêt de ces deux dernières ; il nous parait lié à la sensibilité atropinique extrême du sujet -(potentialisation de la Thioridazine et de l'Ethybenzatropine - Obs. n° 77).

Une crise d'épilepsie chez un schizophrène (obs. n° 98 cf. chapitre E.E.G.).

Sur le plan neurologique, les troubles ont été relativement très rares comparés à ceux provoqués par les autres neuroleptiques.

. Sous Thioridazine seule : sur 28 syndromes neurologiques secondaires pré-existants, I9 ont été rapidement réduits et 9 ont complètement disparu.

Dans des rares cas où les malades n'avaient jamais présenté de syndromes extra-pyramidaux, ont a pu noter :

- des dyskinésies buccales : 2 cas
- un léger tremblement : 5 cas
- une tasikinésie : 2 cas
- un syndrome akinétique : 1 cas

Tous symptômes régressant rapidement, sauf un, sous anti-parkinsoniens. (Par contre un malade parkinsonien a été nettement amélioré sur le plan neurologique sous Thioridazine seule).

. Dans tous les cas d'association ou de relais sous Thiopropérazine et Butyrophènone, les crises excito-toniques ont disparu ou ont été très atténuées. Les autres phénomènes moteurs ont été soit réduits (Butyrophènone) soit balayés (Thiopropérazine).

Il est intéressant de noter que les très bons résultats coïncident avec la disparition des phénomènes extra-pyramidaux (Association Thiopropérazine-Thioridazine) alors que les moins bons résultats répondent aux associations Butyrophénone-Thioridazine pour lesquels les syndromes extra-pyramidaux persistent mais réduits.

Quant aux effets neuro-végétatifs et à la somnolence (fréquents au début du traitement mais disparaissant spontanément au maximum en un mois) ils ont été moindres en association avec la Thiopropérazine. Ils ont été surtout marqués dans les cas les moins graves et à faible dose, comme il est fréquent de le noter. Il faut remarquer également leur nette prédominance dans les héné-phrènies délirantes.

- Troubles cutanés : nuls
  allergiques : nuls
  oculaires : nuls
  génito-urinaires : un seul cas, aménorrhée.
- Numération globulaire, formule sanguine, nous avons noté en général une leucopénie avec neutropénie.
- Aucun effet sur la température
- pas d'accoutumance
- pas de phénomène de sevrage, même à l'arrêt brutal.

En résumé, après le bref rappel pharmacologique et au terme de cette étude clinique, nous conclurons que dans l'ensemble ces résultats concordent avec la majorité des résultats déjà publiés. Cependant nous insisterons sur plusieurs points :

- Cette phénothiazine pipérazinée, à fort pouvoir atropinique, possède une action sédative et anxiolytique majeure, sans entrainer de passivité, mais au contraire en apportant un certain éveil, d'où son intérêt dans les formes de schizophrénies très athymhormiques. Encore faut-il souligner la nécessité d'un traitement long et à forte dose (600 à 800 mg) dans les schizophrénies de longue date (traitement sans inconvénient puisque bien supporté).
- Le bénéfice des associations aux dérivés de droite (classification de LAMBERT et REVOL) ne fait aucun doute, et notamment à la Thiopropérazine (avec contre-balancement des effets secondaires de part et d'autre) dont elle prend ensuite le relais de façon remarquable.

- Son action , quel que soit le diagnostic, ne se limite pas aux seuls symptômes aigus, et ceux-ci s'atténuant ou disparaissant dans l'ordre suivant en général : anxiété, insomnie, agitation, troubles thymiques, troubles du caractère, impulsions, puis expériences délirantes primaires et hallucinations.

Elle agit aussi, à plus longue échéance certes, mais de façon durable, sur le fond même de la maladie : réveil de l'intérêt, du pragmatisme, prise de conscience des problèmes, action sur le fond délirant chronique avec extériorisation puis extinction des thèmes délirants.

- Deux effets nous ont paru particulièrement constants et intéressants :

. l'effet sur le symptôme insomnie (Et l'on peut peut être en rapprocher le net ralentissement des rythmes à l'électroencéphalogramme au début, comme nous le verrons).

Ce symptôme que nous avons rencontré particulièrement tenace et rebelle dans 64 cas, a toujours été amélioré rapidement (et avec lui le cortège asthénie, irritabilité).

Dans bien des cas , la Thioridazine a pu ainsi "déconditionner" une véritable toxicomanie barbiturique, irréductible jusqu'alors (l'observation n° I40 en est un exemple typique : guérison d'une insomnie idiopathique, rebelle depuis 20 ans).

. L'effet de "reconditionnement social" (nettement objectivé aux tests) : en élevant le seuil des réactions émotionnelles aux stress de la vie extérieure, en diminuant l'anxiété réactionnelle aux traumatismes affectifs, elle a permis des sorties dans les meilleures conditions , avec un retour progressif à une vie familiale et socio-professionnelle stable, tant chez des névrosés que des psychotiques de longue date.

Les post-cures sont grandement facilitées par la prise de conscience des problèmes, de la maladie (acceptation de visites régulières au dispensaire et d'un traitement d'entretien de longue durée) et la prescription d'un seul médicament, bien accepté car bien toléré, d'où le nombre relativement peu important de rechutes.

ETUDE DES EFFETS DE LA THIORIDAZINE SUR L'ELECTROGENESE

Les travaux consacrés à l'effet de la Thioridazine sur l'électrogénèse sont relativement peu nombreux par rapport aux études cliniques, surtout en ce qui concerne l'action de cette drogue, à longue échéance.

De plus les avis sont fréquemment divergents, et pour n'en citer que les principaux : vis à vis des effet "chroniques" :

. NAYRAC et LORRAIN constatent sur des électroencéphalogrammes faits en cours de traitement, dans I4 cas, l'existence de théta le plus souvent diffus et d'aspect irritatif. Dans 3 cas contrôlés avant et après traitement ces auteurs notent que le ralentissement apparait au cours du traitement et disparait 8 jours après son interruption.

. HOLLISTER et BARTHEL, sur IO cas, retrouvent un ralentissement notable des tracés dans 5 cas, d'allure parfois paroxystique, de localisation antérieure (à forte dose ; action qu'ils comparent à celle de la Chlorpromazine et de la Réserpine).

. ULETT, HEUSLER et WORD, qui ont suivi I6 malades sous différents traitements, dont Thioridazine (800 mg par jour), Chlorpromazine, Tétrabénazine, Chlorprothixène, Fluphènazine entre autres, notent dans l'ensemble un ralentissement des tracés et une augmentation des éléments dysrythmiques (Le ralentissement est surtout net avec la Cnlorpromazine, moindre avec Tétrabénazine et Fluphénazine).

. Luis P. SANCHEZ LONGO, dans son étude de l'action de la Thioridazine sur les syndromes organiques cérébraux décrit une amélioration des tracés dans 3 cas sur IO, les 7 autres restant inchangés.

. SAVOLDI et TOSARELLI notent une régularisation du rythme de base sous Thioridazine.

. KLAUS- MAYER sur I7 cas "neurologiques" rapporte quelques cas d'aggravation avec : décharges de type convulsif et accentuation de la focalisation.

. Enfin FURTADO, après une semaine de traitement à forte dose, ne retrouve pas de modifications électroencéphalographiques sur les tracés de départ normaux .

Quant aux effets "aigus" :

Bien que l'action de la Thioridazine, en aigu, soit difficilement comparable à celle des autres drogues, du fait de la voie différente d'administration,

- d'après les travaux de BENTE α ITIL (classification des neuroleptiques en 4 types d'après leur mode d'induction au sommeil) la Thioridazine se rangerait aux côtés de la Lévomépromazine, entrainant ; un morcellement de l'alpha, des ondes lentes peu voltées, des rythmes rapides.

- Lors d'un essai de classification des drogues psychotropes selon leurs effets "aigus" sur l'électroencéphalogramme, CUJO dans un travail récent situe la Thioridazine avec l'Halopéridol, la Tétrabénazine, la Réserpine dans un groupe dont l'action sur l'électroencéphalogramme est en général modérée (simple tendance à l'amplification et à l'enrichissement en ondes théta), groupe intermédiaire entre celui où se retrouvent les phénothiazines les plus sédatives (Chlorpromazine, Lévomépromazine) et celui où se situe la Thiopropérazine, phénothazine non sédative.

Rappelons enfin que chez l'animal (travaux de L. MICHAUX : conditionnement chez le lapin sous Thioridazine) son action sur l'électrogénèse se résume en une augmentation des ondes lentes et des fuseaux sans inhibition de la réaction d'alerte (AROUSAL) au bruit, aux doses moyennes (0,5 mg/kg I.V.).

Pour notre part, l'étude électroencéphalographique, durant ces deux années d'essai, a été systématique, et ceci dans le double but :

- de rechercher s'il existait une action caractéristique de la Thioridazine sur l'électrogénèse cérébrale,
- de confronter les données cliniques et électriques recueillies lors de l'étude de chaque cas.

I - CONDITIONS DE L'ETUDE

- Chaque fois que les conditions cliniques l'ont permis, un examen électroencéphalographique a été pratiqué avant l'administration de la Thioridazine, pendant le traitement, et après arrêt.

Nous avons pu suivre ainsi de façon valable 50 malades sur les I80.

Un tracé a été enregistré systématiquement (sauf rares exceptions) avznt l'essai, au 3e jour, toutes les semaines jusqu'à la 4e , puis toutes les deux semaines jusqu'à la concurrence de 24 dans certains cas.

- En outre, chez I2 malades, des tracés ont pu être enregistrés après 8 à I6 mois de traitement.

- Enfin dans lI cas, nous disposons d'un contrôle électro-encéphalographique 1 mois après arrêt du traitement.

- Signalons encore que pour I7 d'entre eux (I/3 des malades enregistrés) nous disposons de 25 tracés de "base" (tracés enregistrés à intervalles réguliers - 1 semaine - sans traitement) qui nous permettent de juger de la stabilité ou de l'instabilité relative des tracés dans le temps, chez un même malade, donc par comparaison, si les modifications notées au cours de la cure sont liées à l'administration du médicament de façon significative ou non.

A - Technique d'enregistrement

Il s'agit d'une technique standard utilisant des dérivations bipolaires selon quatre montages différents, avec examen de la réaction d'arrêt et des épreuves d'activation habituelle (hyperpnée, stimulation lumineuse intermittente).

B - Population

Pour simplifier l'étude des résultats nous avons réparti ces 50 malades (43 hommes et 7 femmes) en 3 grandes catégories cliniques.

1 - Psychoses chroniques : 24

Schizophrènes 20 : 8 hébéphrènies simples
2 hébéphrèno-catatonies
I0 héhéphrénies délirantes

Délires chroniques : 4

2 - Epileptiques : I4

3 - Troubles du caractère et du comportement : I2

Symptomatiques de : affaiblissement intellectuel : 1 cas
états d'arriération : 7 cas
déséquilibres : 2 cas
névroses : 2 cas

C - Doses :

Pratiquement constantes et modérées (de 200 à 400 mg par jour) chez les épileptiques, elles ont été dans les autres cas généralement plus importantes et augmentées de façon progressive de 300 à 800 mg en 1 à 2 mois.

D - Caractéristiques E.E.G. du groupe :

Sur le plan électroencéphalographique le groupe utilisé est également très hétérogène. On retrouve en effet divers types de rythmes de fond :

1 - Rythme alpha dominant (soit isolé, soit intriqué à de rares bouffées rapides ou de rares bouffées théta localisées sur les dérivations antérieures) :
. 2I cas dont : 3 épileptiques
11 psychotiques
7 troubles du caractère et du comportement

2 - Rythme alpha- intriqué de fréquentes bouffées lentes :

. II cas dont : 4 épileptiques
6 psychotiques
1 trouble du caractère et du comportement

3 - Fréquence théta dominante avec ou sans rythme alpha intriqué :

. IO cas dont : 7 épileptiques
3 troubles du caractère et du comportement
Pas de psychotiques

4 - Tracés plats, très pauvres en rythmes :

. 8 cas dont : 7 psychotiques
1 trouble du caractère et du comportement
pas d'épileptiques.

II - RESULTATS D'ENSEMBLE

L'hétérogénéité clinique et électroencéphalographique du groupe ne donne aux informations recueillies qu'une valeur relative quant à l'action de la thioridazine sur l'électrogénèse. Il nous semble souhaitable de présenter en première approximation les résultats globaux en fonction de deux grandes catégories : malades épileptiques et non épileptiques.

Epileptiques :

Rappelons que le traitement anti-comitial n'a pas été modifié pendant l'essai de la thioridazine.

Et que dans notre étude ces malades ont présenté avant traitement une activité de base souvent lente, avec prédominance des rythmes théta.

En outre dans 7 de ces I4 cas, on note l'existence de manifestations paroxystiques à type de bouffées lentes, de pointes et de pointes-ondes dégradées dont la localisation est temporale (gauche 4 cas et droite 3 cas).

Sous l'influence de la Thioridazine l'activité de base est modifiée précocément dans le sens d'un ralentissement. Effectivement l'alpha devient plus pauvre, irrégulier, morcelé, lent, alors que les fréquences théta deviennent plus avondantes.

Ce ralentissement apparait dès le 3e jour et se poursuit jusque vers le 2e mois, moment après lequel on note une tendance au retour à la fréquence antérieure.

Sur les 6 contrôles effectués un mois après l'arrêt du traitement 3 montraient des tracés identiques aux tracés de départ ; dans les 3 autres, le rythme de base alpha restait irrégulier et appauvri.

Il n'existe pas de modification particulière des rythmes rapides sous traitement.

Dans les 3 cas où le rythme de fond présentait avant traitement des éléments dysrythmiques on a pu noter une disparition de ceux-ci entre la IOe et la IIe semaine de traitement, après une exagération transitoire qui se situait entre la 6e et IOe semaine.

Eléments paroxystiques : bien que le nombre des cas observés soit relativement restreint, il est intéressant de signaler toutefois que dans 6 des 7 cas cités ces anomalies localisées diminuent et disparaissent dans des délais variant entre 2 et 6 semaines.

Après un mois d'arrêt de traitement, 3 contrôles ont été effectués Dans ces 3 cas les anomalies étaient réapparues.

La réaction d'arrêt et les épreuves d'activation n'ont présenté au cours du traitement aucune modification notable.

Quant à l'amplitude : elle ne présente pas de variations significative lors des premières semaines de traitement, mais à partir de la 3e on note une tendance à la diminution dans 70 °/₀ des cas, environ.

Malades non épileptiques :

Le ralentissement du rythme de fond apparait dès le début du traitement et intéresse selon le moment 70 à 80 °/₀ des tracés observés, sans avoir tendance à s'atténuer lors de la suite du traitement ; par contre un mois après la fin de l'essai, sur 5 tracés contrôlés, 4 montraient un retour à la fréquence dominante initiale.

Les rythmes rapides sont dans l'ensemble inchangés. Dans de rares cas ils sont plus abondants, mais cet enrichissement ne dépasse pas les trois premières semaines de traitement.

En ce qui concerne les tracés plats on note une apparition de rythme alpha variable dans le temps et modérée dans l'ensemble.

Dans 55 °/o des tracés, des dysrythmies sont apparues ou se sont aggravées, lorsqu'elles préexistaient, dans les dix premières semaines. Leur devenir a été variable. En général elles tendent à s'atténuer après la douzième semaine.

La réaction d'arrêt reste identique dans plus de la moitié des cas.

Les épreuves d'activation:

. A l'hyperpnée aucune modification notable.

. S.L.I. Paradoxalement, l'augmentation de la sensibilité qui ne concernait que 6 °/o des tracés chez les épileptiques, se retrouve ici sur 20 °/o des tracés.

Dans 1 cas on trouve pendant toute la durée du traitement une sensibilité à la S.L.I. se traduisant par l'apparition de pointes-ondes, accompagnées de myoclonies, ou d'une désorganisation lente de l'activité de base. Dans d'autres cas on retrouve des polypointes, des bouffées de théta pointu, ou des pointes-ondes dégradées.

Sur l'ensemble des tracés de ce groupe l'amplitude tend à s'accroitre dès le début du traitement jusqu'à la 4e semaine. Par la suite ses variations ne sont pas significatives.

oOo

CONFRONTATION DES DONNEES CLINIQUES ET ELECTRIQUES

Nombreuses sont les études qui ont été consacrées à la recherche de corrélations entre les faits cliniques observés et les modifications de l'électrogénèse sous drogues, et particulièrement sous phénothiazines.

. Elles concluent généralement à la non corrélation de ces données. Elles ont permis par ailleurs de mettre en évidence certains principes généraux souvent vérifiés, tels que les a déjà énoncés SCHNEIDER en I959 :

- il n'y a pas de spécificité des modifications électroencéphalographiques : selon la drogue
  selon le groupe nosologique,

- les sujets à électroencéphalogramme spontanément normal non modifié par la drogue, ont peu de chance d'être améliorés au point de vue clinique ;

- l'apparition d'éléments dysrythmiques à focalisation temporale, va le plus souvent de pair avec l'amélioration clinique.

En ce qui concerne les confrontations portant sur les actions cliniques et électriques de la Thioridazine, parmi les travaux parus jusqu'à maintenant, aucune corrélation n'apparait nettement.

Pour certains l'amélioration des tracés va de pair avec l'amélioration clinique. Pour d'autres, les tracés s'aggravant alors que le malade guérit.

- Il est certain que les possibilités d'enregistrement au niveau du scalp sont limitées ;

- que les modifications électriques sont parfois discrètes, non spécifiques, ce qui leur enlève toute signification physiopathologique,

- enfin, que les méthodes varient selon les expérimentateurs ainsi que les faits décrits et les termes employés.

Nous nous sommes donc attachés à ne prendre en considération que les modifications cliniques grossières, nettes et constantes(l'apparition de dysrythmies lentes, d'éléments paroxystiques) comme nous ne tenions compte que des modifications cliniques franches.

Les électroencéphalogrammes ont toujours été pratiqués dans les mêmes conditions, dépouillés et vérifiés par les mêmes personnes.

L'hétérogénéité du groupe ne nous permet évidemment pas de traiter ces résultats de façon statistique. Mais en comparant les évolutions clinique et électrique de ces 50 malades, chacun pris de façon individuelle, certaines corrélations nous sont apparues, sous différents aspects :

1 - Nosologie, Tracé de base et réactivité à la THIORIDAZINE .

Il est déjà remarquable que sur les 8 tracés plats, 6 appartiennent à des hébéphrènes simples ou peu délirantes (obs. I.4 .7 .I2 20 et 40 bis) (dont 5 nébéphrènies simples ; les 3 autres hébéphrènies simples présentant un tracé à rythme alpha régulier, sans aucun accident).

Ces 8 tracés ont été peu modifiés dans l'ensemble, malgré de fortes doses, utilisées durant plusieurs mois.

C'est dans ce sous-groupe que l'on note le moins d'améliorations spectaculaires sur le plan clinique.

Par contre, en ce qui concerne les schizophrénies délirantes et les épilepsies, on note de très nettes variations, qui prédominent à l'intérieur de chaque groupe chez les malades dont le tracé de départ présente le rythme de base relativement le plus lent (alpha-théta chez les schizophrènes, théta-alpha chez les épileptiques).

2 - Parallélisme entre l'évolution clinique, les résultats de la cure et les modifications de l'électroencéphalogramme.

a - Pour les psychoses chroniques :

Dans 65 °/o des cas nous avons trouvé des modifications électriques nettes - accompagnant les améliorations cliniques et ceci surtout dans les formes

délirantes ; l'apparition ou l'aggravation des éléments dysrythmiques coïncident alors avec l'amélioration clinique ou la précèdent de peu.

Ces améliorations sont d'autant plus rapides et spectaculaires que le tracé se modifie plus tôt.

Elles n'apparaissent parfois que plus tardivement, toujours de façons concomitantes aux modifications électriques, seulement après augmentation des doses.

Enfin dans 11 cas où nous avons pu pratiquer un contrôle après 8 - 10 - 12 ou 16 mois de traitement, on relève également une certaine concordance entre le maintien des modifications électriques et cliniques, ou au contraire le double retour à l'état antérieur.

Voici pour illustrer, 3 cas parmi les plus typiques avec une observation clinique et électroencéphalographique détaillée (nous ne pouvons bien entendu reproduire ici tous les fragments d'EEG correspondant à chaque semaine d'évolution ; nous en citerons 6 aspects par observation).

OBSERVATION N° 62 - GAU... Robert - 40 ans - Hébéphrènie délirante -

- Observation clinique :

Délire paranoïde évoluant par poussées depuis une dizaine d'années. Idées de persécution à l'égard de la mère et de la soeur, avec réactions agressives. Trois internements antérieurs. Régulièrement suivi au dispensaire. A déjà été amélioré de façon transitoire par Chlorpromazine puis Lévomépromazine.

Essai de la Thioridazine :

Durée totale : 8 mois

Posologie : 300 mg x 14 j = 4.2 g
400 mg x 10 j = 4.
600 mg x 13 j = 7.8
800 mg x 220j = 176 g

Dose totale : 192 g

Substances associées : Artane 10 mg du 7e au 15e j
15 mg du 15e jour à maintenant.

Etude clinique :

Avant Thioridazine : se présente sténique, véhément, impulsif. On note un flou de la pensée , une fuite des idées. Bégaie, répond à côté. Emet des idées délirantes d'empoisonnement, de filiation, mal systématisées à base interprétative et hallucinatoire. Rationnalisme . Apragmatique. Ambivalent. Inaffectif. Paramimies et stéréotypies gestuelles.

Examen somatique normal. Dort bien.

Sous Thioridazine : après 2 semaines de traitement les signes de la série schizophrénique ont pratiquement disparu : délire de filiation, de persécution, paramimies, stéréotypies, rationnalisation.

Mais il reste sthénique, la pensée est encore floue. En fait, le délire semble persister à bas bruit. Aucune critique. "Ce médicament l'énerve et le fait trembler".

On augmente progressivement les doses en ajoutant un anti-parkinsonien.

Durant 2 mois encore il reste sub-excité, jovial, incohérent, par moment et totalement inconscient des troubles.

Après 3 mois : la logorrhée persiste mais les idées délirantes semblent avoir totalement disparu.

Ce n'est qu'après 5 mois de traitement, à forte dose, que le malade se présente totalement transformé : d'humeur stable, calme, critique ses idées délirantes. Travaille régulièrement à l'ergothérapie. Envisage actuellement sa sortie de façon adaptée, quant à la situation conflictuelle avec sa mère.

Effets secondaires :

Tremblement des extrémités, d'apparition progressive après 8 jours de traitement, ayant persisté durant 2 mois sous Artane, et disparu après 5 mois. Asthénie durant le premier mois.

Conclusion :

Amélioration +++ portant rapidement sur les signes de la série schizophrénique. Disparition totale des idées délirantes en trois mois avec autocritique ensuite.

Sédation beaucoup plus tardive de la sub-excitation et de l'apragmatisme.

- Observation électroencephalographique (CF. cliché N° I)

A - Avant Thioridazine - Rythme de fond irrégulier où prédomine un rythme théta faiblement volté, intriqué à de rares bouffées de rythmes rapides.

B - Après 3 semaines (Thioridazine 400 mg) Apparition d'éléments dysrythmiques lents, sur un tracé peu volté où les rythmes rapides sont plus abondants.

C - 8e semaine : tracé lent, disparition de l'alpha.

D - I0e semaine : réapparition de bouffées à 8-9 c/s à droite. Asymétrie d'amplitude et de rythme.

E - I2e semaine : retour à l'aspect proche de celui du tracé de la 7e semaine.

F - I an : rythme à 6-7 c/s relativement plus régulier avec persistance des bouffées lentes diffuses.

Confrontation :

Il s'agit dès le départ d'un tracé lent, irrégulier. Il a été rapidement modifié, parallèlement à l'état clinique (2 semaines).

Ces modifications ont été accebtuées lors de l'augmentation des doses (3e et 4e semaines) puis ont diminué alors que l'état clinique se stabilisait. Vers le 5e mois sont apparues à nouveau des dysrythmies. A ce moment on assistait à une transformation progressive mais spectaculaire sur le plan clinique. Cette amélioration persiste après 1 an de traitement, ainsi que les bouffées lentes, diffuses à l'E.E.G. Le malade est actuellement sorti. Pas de rechute signalée.

OBSERVATION N° 65 - DUF... Jack - 34 ans (Hébéphrénie délirante)

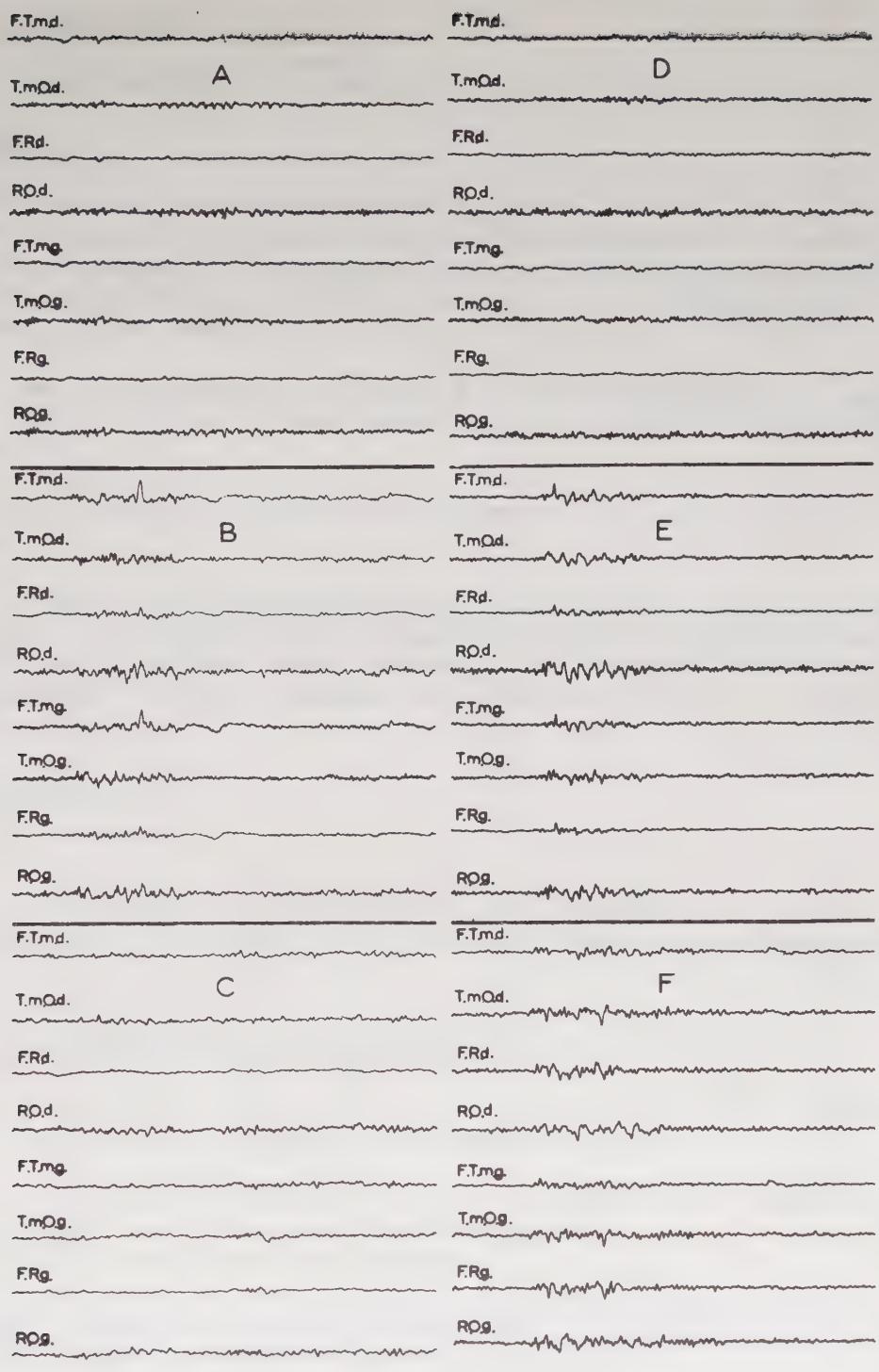
- Observation clinique :

Syndrome schizophrénique évoluant depuis I2 ans sur un fond de déséquilibre psychique chez un débile avec fond de sub-excitation. Aucune amélioration du délire sous neuroleptiques qui ont cependant agi sur la sthénie.

Essai de la Thioridazine :

Durée totale : 6 mois I/2

Posologie : 400 mg x I3 jour = 5 g
600 mg x 6 mois = I28 g



Cliché n° 1 : GAU... Robert

Dose totale : 133 g

Pas de substances associées.

Etude clinique :

Auparavant sous Lévomépromazine 200 mg et Butyrophénone 3 mg il restait sub-excité, euphorique avec un délire incohérent : néologismes, thèmes mégalomaniaques de type paraphrènie confabulante, hallucinations auditives intermittentes, parasitisme mimique, rares impulsions. Bon pragmatisme. Dormait bien.

Sous Thioridazine : on passe à la Thioridazine 400 mg après 6 semaines d'interruption de traitement. Il est alors très excité, insomniaque, incohérent.

Ces symptômes s'atténuent rapidement pour disparaitre vers la 3e semaine.

Après 3 mois, calme, dort. "La Thioridazine l'empêche de causer" Effectivement la logorrhée, l'incohérence ont disparu. Coopérant dans le service. Travaille régulièrement. Ne semble pas halluciné, n'extériorise plus spontanément d'idées délirantes mais continue à délirer à bas bruit, sans sthénicité.

Effets secondaires : nuls

Conclusions :

Amélioration importante ayant porté rapidement sur la subexcitation, l'insomnie et le contact, plus progressivement sur les idées délirantes, enkystées.

Observation électroencéphalographique (Cf. cliché n° 2)

A - avant Thioridazine : rythme alpha à 8-9 c/s plus ou moins régulier de voltage moyen légèrement asymétrique.

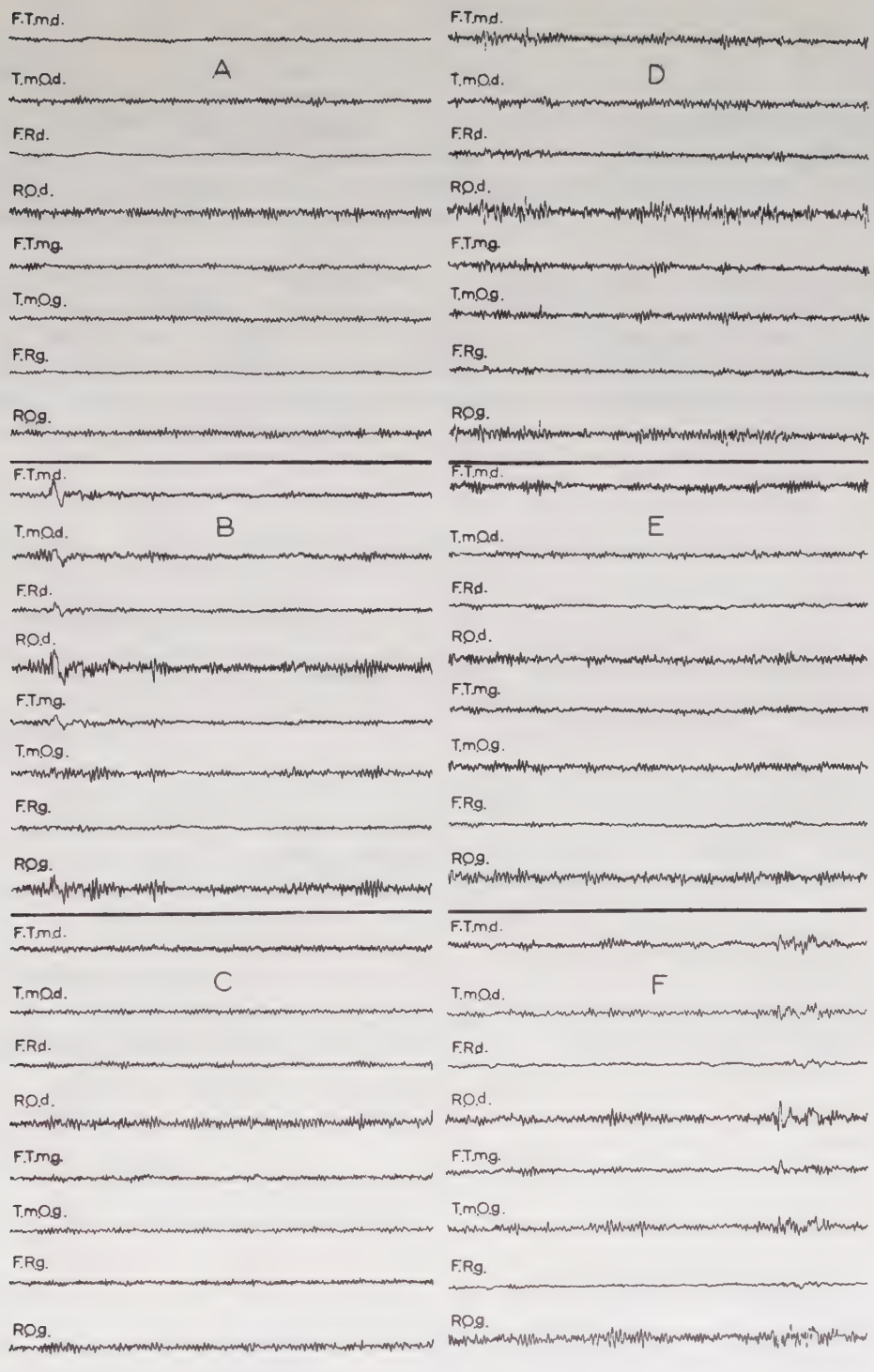
B - après 2 semaines (Thioridazine 600 mg) Augmentation de l'amplitude. Apparition d'élémants dysrythmiques lents. Aspect plus pointu des rythmes.

C - 6e semaine - aspect plus régulier du rythme de fond, de fréquence inchangée. Accroissement des rythmes rapides.

D - 8e semaine - tracé de nouveau plus ample, irrégulier, pointu, asymétrique. Persistance des rythmes rapides.

E - 14e semaine - rythme de base de même fréquence, toujours asymétrique et irrégulier.

F - 16e semaine - même rythme de base avec réapparition des éléments dysrythmiques.



Cliché n° 2 : DUF... Jack

Confrontation :

Le malade s'est rapidement calmé. Des dysrythmies sont apparues dès le 3e jour , elles se sont accentuées à la 2e semaine, lors de l'augmentation des doses de 400 à 600 mg alors que l'excitation, l'insomnie, l'incohérence diminuaient progressivement.

Après I6 mois de traitement, le malade reste calme, le délire est enkysté. Il ne présente plus aucune hallucination, ni impulsion. Parallèlement, le tracé reste irrégulier, pointu, dysrythmique. Chez ce malade les nombreux tracés enregistrés sans traitement auparavant montrent une instabilité relative, mais portant uniquement sur l'amplitude. Il s'agit donc bien de l'action de la Thioridazine.

OBSERVATION N° 43 - MAR... Marcel - 43 ans - Hébéphrénie délirante.

Observation clinique :

Il est hospitalisé depuis I6 ans, âgé de 36 ans quand il est rentré dans le service. Il avait déjà eu de multiples traitements les dix années précédentes.

Il présentait un délire à thèmes cénesthopathiques pauvres avec désintérêt, inaffectivité et apragmatisme, sur un fond de débilité. Depuis, les thèmes délirants sont restés inchangés et aussi stéréotypés, mais le fond hébéphrénique s'est aggravé. Diverses thérapeutiques neuroleptiques n'ont entrainé aucune amélioration.

Essais de la Thioridazine :

Durée totale : 1 an

Posologie : 400 mg x I2 mois

Dose totale : I48 g

Pas de substances associées.

Etude clinique :

Lors de l'essai de la Thioridazine, il présente les traits hébéphréniques, une anxiété assez marquée. Il est indifférent. Très mauvais état général, (maigreur, inappétence)

Sous Thioridazine, l'anxiété disparait très rapidement en un mois de traitement, et en trois mois l'état physique va nettement s'améliorer. Puis l'état reste stationnaire.

Ce n'est qu'au bout de cinq mois de traitement que sera observée une très légère amélioration du fond hébéphrènique : il accepte un petit travail, la mimique devient plus adaptée, l'intérêt pour ce qui l'entoure croît.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Amélioration légère portant sur le facteur anxiété ; le fond hébéphrènique restant inchangé.

Observations éléctroencéphalographiques : (Cf cliché n° 3)

A - Avant Thioridazine - rythme alpha de 9 c/s moyennement volté, symétrique intriqué à des bouffées rapides.

B - 3e jour

C - 2e semaine - Thioridazine 400 mg)

D - 3e semaine - l'aspect des rythmes n'est pratiquement pas modifié

E - I6e semaine - la fréquence de l'alpha est inchangé. Seul son aspect est moins régulier.

F - 20e semaine - tracé proche de celui effectué avant traitement , légèrement plus ample. Pas de modification de la fréquence.

Confrontation :

Etat clinique et électrique peu modifiés, stationnaires au IIe mois de traitement. Ce malade présentait un tracé de base stable, à rythme alpha régulier intriqué de quelques bouffées rapides, invariable dans le temps.

D'autres observations sont également typiques, que nous ne pouvons développer ici :

Amélioration : cliniques et modifications électriques nettes concordantes : Obs. 86 - 9I - 96.

Améliorations cliniques passagères avec retour à l'état antérieur après 1 an et E.E.G. peu ou non modifié : Obs. 2 - 20.

b - Ce parallélisme se retrouve chez les malades du groupe III (troubles du caractère et du comportement) dans la même proportion : 8/I2 : 66°/₀ avec :

- une plus grande réactivité des tracés lents et dysrythmiques;
- l'amélioration des troubles du comportement, de l'instabilité, de l'insomnie, allant de pair avec un ralentissement net, précoce, à l'électroencéphalogramme et parfois l'apparition de dysrythmies et d'éléments paroxystiques (typiques dans les observations I25 - I3I - I37 - I47 - I54).

c - Quant aux groupe des épileptiques : alors qu'on pourrait s'attendre à une aggravation des tracés, comme en provoquent la plupart des drogues psychotropes, on remarque au contraire, (parfois après une légère accentuation passagère) une diminution des accidents paroxystiques diffus ou localisés, dans la majorité des cas, allant de pair avec des améliorations des troubles du caractère et du comportement.

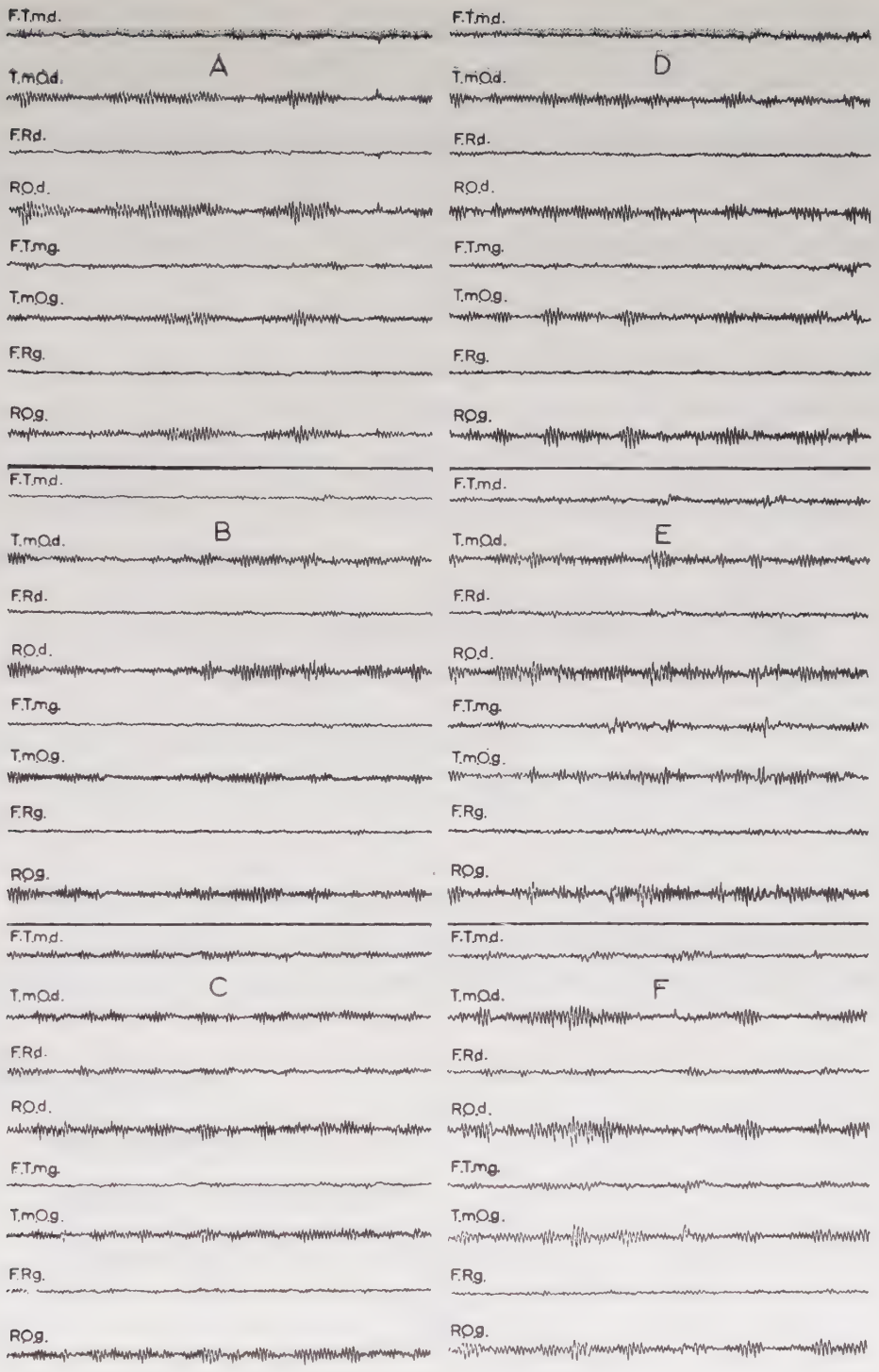
Le très net ralentissement des rythmes au début du traitement, qui s'estompe par la suite, accompagne la diminution précoce de l'impulsivité, de l'anxiété, de l'insomnie.

Sur les I4 cas enregistrés on peut établir la triple corrélation suivante :

Observations	Evolution clinique	E.E.G.	Crises cliniques
II0	0	0	0
II0 Bis	+	+	+
III	0	0	0
II2	-	-	-
II3	+ puis -	+ puis -	-
II4	+	+	-
II6	+	-	-
II7	+	0	0
II8	+	+	0
I2I	+ puis -	-	0
I23	+	-	+
I24	+ puis -	variable	0
I24 bis	+	+	+
I67	+	0	0

Légende : + amélioration
0 pas de changement
- aggravation

TABLEAU N° 3 : Confrontation électroclinique chez les épileptiques



Cliché n° 3 : MAR... Marcel

En ce qui concerne les comitialités (manifestations paroxystiques, cliniques et électriques), on note une évolution parallèle dans 9 cas sur I4.

Les troubles du comportement et les crises cliniques évoluent dans le même sens dans I2 cas sur I4.

Sur les trois plans à la fois la concordance ne se retrouve que dans 8 cas sur I4.

Mais , si le parallèlisme électroclinique n'est pas toujours constant, on peut dire que dans l'ensemble les tracés sont parfois améliorés, rarement aggravés (Obs. 25, II2, II6; I2I, I23) (le plus souvent seulement au début du traitement) et ceci de façon concomitante à l'évolution clinique dans la majorité des cas.

Nous citerons pour exemple l'observation n° I24 bis.

OBSERVATION I24 bis - PLA... Claude - 20 ans -

Troubles du caractère et du comportement chez un encéphalopathe épileptique.

Observation clinique :

Crises nombreuses à type d'absence temporales et généralisées. Oligophrénie profonde. Hypertrophie staturo-pondérale. Placé depuis 4 ans pour des phases d'agitation.

Essai de la Thioridazine :

Durée totale : 3 mois

Posologie : 400mg par jour

Substances associées : Gardénal 0,20
Mysoline n° 3
Di Hydran n°2

Etude clinique :

Après deux semaines : nette amélioration. Détendu, dort. Les crises ont diminué. Recommence à travailler. Cette amélioration se poursuit pendant un mois puis reste stationnaire.

Effets secondaires : nuls

Conclusion :

Amélioration ayant porté rapidement sur l'insomnie, la somatisation anxieuse, les crises qui ont diminué en fréquence et intensité, puis état stationnaire.

Observation électroencéphalographique (Cf. cliché n° 4)

A - Avant Thioridazine - tracé faiblement volté, asymétrique. Prédominance d'un rythme théta à gauche.

B - Après 1 semaine (Thioridazine , dose moyenne : 400 mg). Augmentation de l'amplitude. Apparition de paroxysmes de pointes et d'ondes lentes à prédominance hémisphérique gauche. Léger enrichissement en alpha.

C - 2e semaine : disparition des pointes. Enrichissement bilatéral de l'alpha.

D - 6e semaine : Rythme toujours plus irrégulier à gauche avec bouffées rapides. Réapparition de quelques éléments pointus suivis d'ondes lentes à prédominance hémisphérique droite.

E - I0e semaine - Régularisation des rythmes. L'asymétrie a pratiquement disparu de même que les éléments anormaux.

F - I2e semaine - Tracé plus faiblement volté, mais d'aspect voisin de celui de la I0e semaine ; alpha lent, plus régulier, intriqué à quelques ondes théta.

Confrontation :

Après une aggravation transitoire du tracé, amélioration parallèle des crises, de l'électroencéphalogramme, de l'état psychique du sujet.

N.B. : cet épileptique présentait avant Thioridazine un tracé théta-alpha fluctuant dans le temps quant à la localisation des paroxysmes (latéral gauche ou droit) mais toujours perturbé, sous anticomitiaux seuls.

Signalons, toujours à propos des effets de la Thioridazine sur l'électrogénèse, que parmi les I57 malades non épileptiques traités, il n'est apparu d'incidents comitiaux cliniques et électriques , que dans 1 cas (obs. 98 SCH...Félix) : chez un vieux délirant chronique, est survenue pour la première fois une crise généralisée, au 3e jour du traitement (800 mg) sous S.L.I.

Après réduction à 600 mg on ne retrouve que deux fois des myoclonies sous S.L.I. : au 3e et 5e mois.

Aucune étiologie n'a pu être décelée après diverses investigations. Par la suite, ce malade (qui par ailleurs a été amélioré) n'a jamais refait de crises, bien qu'étant resté sans traitement comitial spécifique. Cet incident semble lié à un surdosage d'emblée (mis directement à 800 mg) chez ce malade qui présentait déjà un tracé altéré au départ (dysrythmies théta-delta).

BARSA et SANDERS signalent 2 cas semblables sur 100 schizophrénes traités par Thioridazine.

PAUIG d'une part, Luis P. SANCHEZ LONGO d'autre part, notent également un parallélisme entre l'évolution des troubles psychiques, des crises et des E.E.G. des épileptiques.

Pour ces auteurs l'amélioration concomitante de ces phénomènes serait liée :

- à la meilleure coopération des malades (qui prendraient mieux leurs médicaments),
- à la baisse de la tension émotionnelle, interne, et réactionnelle aux facteurs extérieurs.

Mais n'y aurait-il pas une action également spécifique du médicament sur l'électrogénèse ? (élévation du seuil d'excitabilité neuronale par exemple ?) Cette hypothèse ne pourrait être vérifiée que par des méthodes électrophysiologiques précises.

d - En ce qui concerne les autres incidents secondaires liés à l'administration de la Thioridazine, nous n'avons pas retrouvé de corrélation évidente entre l'apparition des effets neurologiques et les perturbations du tracé.

Par contre dans 7 cas ayant présenté des manifestations végétatives assez importantes : chute tensionnelle, tachycardie, sècheresse buccale, vertiges, vomissements, les tracés ont montré un rythme de fond théta-delta (notamment dans les cas : 27. 51. 96. 107 bis).

A noter que parmi les cas exceptionnels d'insomnie persistante, un malade (TRU... Obs. 67) suivi à l'E.E.G. n'a jamais présenté de ralentissement, mais au contraire une augmentation des rythmes rapides.

3 - Au terme de cette étude trois points principaux se dégagent :

1 - La Thioridazine modifie l'électroencéphalogramme.

Cette modification se produit préférentiellement sur certains types de tracés de départ : tracés polymorphes, riches présentant déjà pour certains, avant traitement, des dysrythmies ou quelques éléments pointus.

Nous rejoignons ici les observations de FURTADO et de ULETT HEUSLER et WORD qui constatent que la réactivité des tracés polymorphes est plus importante que celle des tracés normaux.

2 - Nous avons relevé trois aspects principaux de l'action de cette substance sur l'électrogénèse :

- le ralentissement du rythme de base,
- l'apparition ou l'aggravation d'éléments dysrythmiques,

et dans le cas de tracé d'épileptiques une tendance à la disparition des paroxysmes.

Ces modifications sont précoces et se retrouvent la plupart du temps dès la première semaine de traitement, parfois plus tardivement après augmentation de la posologie.

Il est à noter d'ailleurs également en ce qui concerne la posologie : que le ralentissement de la fréquence de base peut s'atténuer au cours du traitement (ce fait est noté chez les épileptiques qui ont reçu une dose quotidienne constante de Thioridazine), inversement, le ralentissement peut persister chez les psychotiques qui ont reçu le médicament selon des doses croissantes.

Enfin sur les 11 cas contrôlés un mois après arrêt du traitement 4 présentaient encore les altérations observées. Ce fait concorde encore avec l'expérience clinique.

Dans les cas où , après arrêt du traitement on a noté une rechute, celle-ci a été tardive, beaucoup plus que sous les autres phénothazines (dans les cas où l'on avait un élément de comparaison).

Peut-on attribuer ce fait à une élimination beaucoup plus lente de la Thioridazine ou à une action beaucoup plus profonde sur les mécanismes biochimiques, amenant un remaniement durable dans certains cas. Ici encore, seules des expérimentations à long terme avec des données biochimiques et électro-physiologiques poussées pourraient apporter peut-être une réponse.

3 - Quelques corrélations électrocliniques nous sont apparues, mais nous nous garderons bien d'en conclure à une spécificité de la drogue sur tel groupe de malades ou tel type d'électroencéphalogramme. Il ressort cependant ici assez nettement (comme l'a déjà souligné SCHNEIDER) :

- que les sujets à E.E.G. spontané normal non modifié par la drogue ont peu de chance d'être améliorés au point de vue clinique.

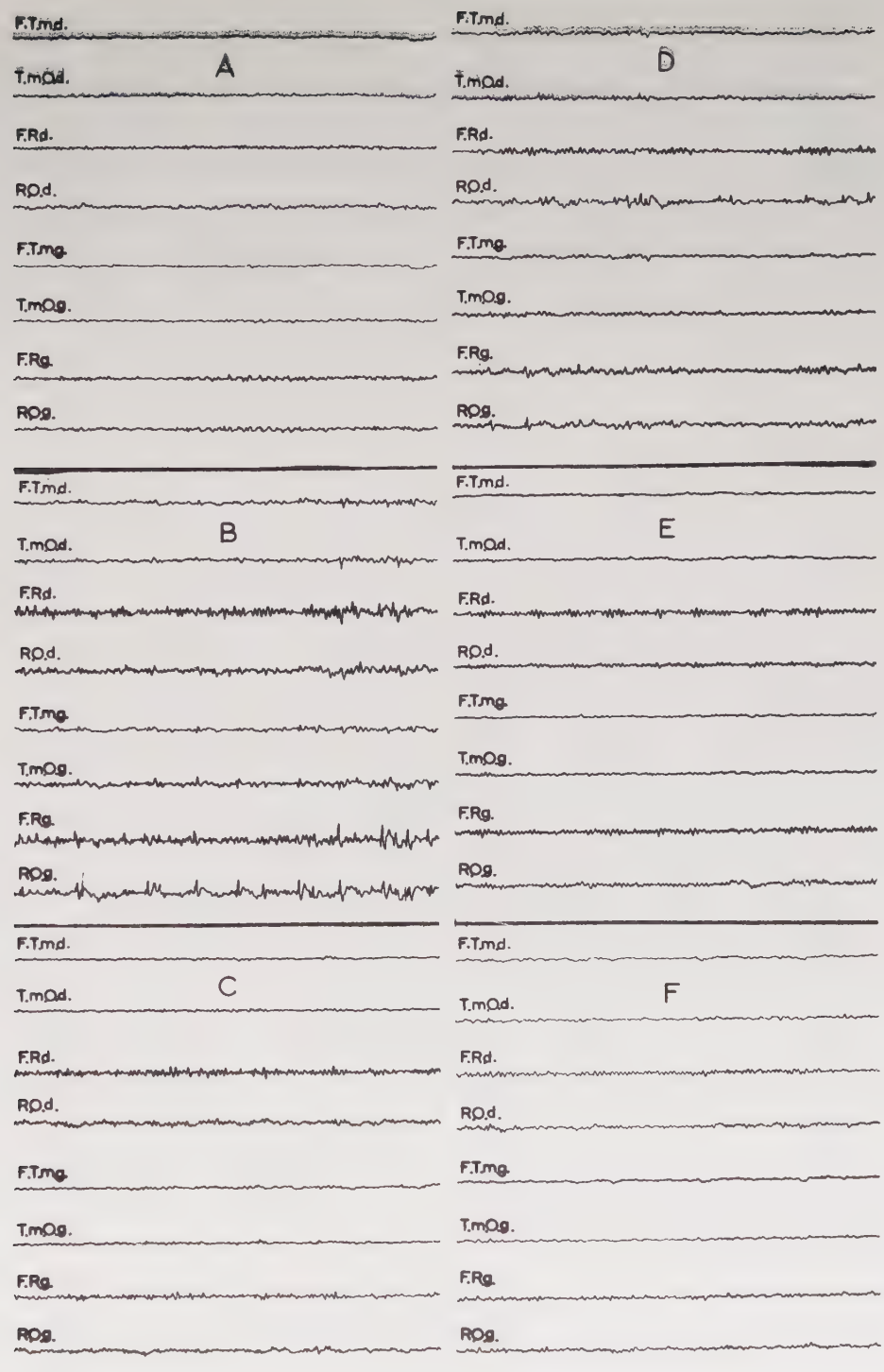
- alors que l'amélioration clinique (et son maintien) semblent aller de pair avec l'apparition et le maintien d'éléments dysrythmiques (nous n'avons pas retrouvé ici de prédominance temporale unilatérale comme le notait SCHNEIDER) ou de manifestations paroxystiques.

La confrontation incessante de la clinique et de l'E.E.G. permet ainsi :

- une élaboration plus précise et objective du diagnostic;

- apporte dans une certaine mesure un élément pronostique (selon le type de tracé et son évolution au cours du traitement).

- et la possibilité d'adapter la posologie en fonction des modifications de l'E.E.G. comparées aux modifications des symptômes (en particulier, éviter les surdosages, dépister rapidement les signes de



Cliché n° 4 : PLA... Claude

souffrance cérébrale, ou au contraire augmenter les doses si aucune modification ne survient dans un délai assez rapide : 2 semaines).

Seule une étude comparative, à grande échelle et à longue échéance, des drogues psychotropes sur le plan E.E.G. et clinique pourrait peut être fournir des indications sur la thérapeutique à utiliser en fonction des symptômes et syndromes présentés et du type de tracé.

ooo

ETUDE PSYCHOLOGIQUE DES EFFETS DE LA THIORIDAZINE

Si l'on considère l'ensemble des études concernant les effets de la thioridazine, très peu à notre connaissance, utilisent des techniques psychométriques. Citons les travaux de KLAUS MAYER, sur des sujets normaux, chez lesquels il souligne le respect de la personnalité, de la structure de l'intelligence, de la capacité générale de réalisation, et de l'attention, concluant à une action sélective sur l'affectivité et la capacité d'adaptation.

Cette rareté des études systématiques des données psychologiques à l'aide de la méthode des tests nous apparait comme un constat valable actuellement pour l'ensemble des recherches portant sur les effets des chimiothérapies. On peut s'interroger sur les raisons pour lesquelles l'emploi de cette méthode est relativement restreint dans le domaine de la psychopharmacologie par rapport aux diverses autres techniques. Ainsi d'après PICHOT "c'est une méthode lourde, coûteuse en personnel et en temps".

Cette méthode vise avant tout à objectiver autant que possible les données recueillies en éliminant au maximum les fluctuations qui pourraient être dues au hasard, d'où l'emploi fréquent de méthodes statistiques.

D'autre part et pour cette même raison elle nécessite la constitution d'échantillons suffisamment homogènes et représentatifs : cette dernière exigence ne va pas sans soulever certains problèmes lorsqu'on doit appliquer ces méthodes dans un cadre clinique habituel, c'est à dire à une population hospitalisée et de tout venant. Ainsi pour pouvoir isoler au maximum les effets qui seraient dus uniquement à la médication, il est souhaitable

d'obtenir des observations portants sur des groupes de malades, groupes qui seraient aussi homogènes que possible (par exemple : même sexe, même âge, durée d'évolution identique, même catégorie nosographique, même niveau intellectuel etc...).

Il est évident que dans la clinique habituelle, de tels échantillons sont difficiles à constituer, d'où la nécessité de recherches portant sur une longue période, qui permettraient d'accumuler à la longue un nombre suffisamment grand d'observations pour pouvoir constituer un groupe de référence. Notons encore une autre difficulté qui se présente fréquemment en clinique, c'est l'association de plusieurs traitements, ainsi que leur dosage différent pour chaque malade.

Néanmoins, les épreuves psychométriques peuvent fournir un riche matériel permettant d'objectiver les éventuelles modifications consécutives au traitement dans les différents secteurs du comportement, et notamment en ce qui concerne des domaines plus difficilement explorés en clinique (par exemple : l'efficience intellectuelle et psychomotrice). Elles peuvent également apporter des indications intéressantes sur le sens des modifications en fonction des symptômes présentés par le sujet, de ses moyens de défense, de son mode propre de réactivité.

Conditions de l'étude :

Ici, c'est dans le but d'une objectivation plus rigoureuse des données cliniques que nous avons recherché par l'application des tests, les modifications consécutives à l'emploi de la Thioridazine.

Le choix des épreuves devait répondre à trois exigences majeures :

- La répétition des épreuves : la structure même de la recherche impliquant leur réitération après un certain temps de traitement, donc l'élimination au maximum des phénomènes d'apprentissage : les épreuves appliquées devaient donc mesurer autant que possible des performances et des modes de réactions actuelles, peu susceptibles d'être améliorés par la simple répétition (toutefois il est bien évident que le facteur d'apprentissage n'est

pas éliminé entièrement; on peut seulement espérer que sa présence généralisée chez tous les sujets mis dans les mêmes conditions, rendraient les résultats néanmoins comparables).

. L'hétérogénéité des niveaux intellectuels des sujets : (dont certains ont été soumis par ailleurs à une longue hospitalisation). Il nous semblait intéressant de choisir autant que possible des épreuves dont le rendement soit relativement peu fonction du niveau intellectuel.

. La quantité d'informations à recueillir, les diverses épreuves n'apportant pas au même degré des données valables ou utilisables.

Ainsi, du point de vue méthodologique, une longue période d'observation et de tâtonnement préalables a été nécessaire avant de mettre au point cette batterie de tests *.

. D'autre part le groupe de malades s'est peu à peu restreint au cours de l'essai du fait des exigences cliniques précitées.

Ici le nombre de cas dont l'étude est valable se résume donc à un échantillon de 22 malades, échantillon encore très hétérogène quant à l'âge (moyenne des âges : 42 ans), au niveau intellectuel (moyenne des Q.I. : 96 - de 78 à II9 au Wechsler-Bellevue) et à la durée de l'évolution de la maladie.

Par contre assez homogène quant au diagnostic :

- schizophrènes : I9 (obs. I. 9. I2. I5. 22. 26. 32. 35bis. 38. 42 43. 49. 60. 63. 70. 76. 86. 89)
- délires chroniques : 2 (obs. 98 - I00)
- déséquilibré : 1 (obs. I50)

---

* Encore faut-il souligner que la même batterie ne saurait être considérée comme étant appropriée à l'étude de toute drogue (à effets plus rapides par exemple, ou apportant des modifications très différentes : d'où le choix d'autres épreuves dans le domaine de l'apprentissage et de la perception, par exemple).

La batterie de test leur a été appliquée avant traitement et en moyenne trois mois après.

Elle se compose des épreuves suivantes :

- Echelle d'intelligence Wechsler-Bellevue et Vocabulaire Binois-Pichot (appliqués uniquement en premier examen et afin de permettre l'estimation du niveau intellectuel).
- Epreuve de pointillage : permettant une estimation de l'efficience psychomotrice ainsi que la mise en évidence d'incides d'excitabilité et de fatigabilité.
- Le test des 2 barrages : épreuve d'efficience psychomotrice plus complexe, concernant les possibilités d'adaptation et de contrôle du sujet (et éventuellement d'autres indices telle que l'anxiété par exemple).
- Les pointillés de R. Perron : qui apportent des données notamment sur les possibilités de contrôle.
- L'épreuve de rétention visuelle de Benton : épreuve de mémoire immédiate.
- Les labyrinthes de Porteus : surtout l'estimation qualitative dans la mesure où elle traduit les possibilités d'adaptabilité sociale.
- Le psychodiagnostic de Rorschach : permettant une analyse des caractéristiques de la personnalité.

Enfin dans l'analyse des résultats obtenus, nous avons distingué (un peu artificiellement mais pour faciliter la confrontation avec les données cliniques) 4 domaines ; en fonction des indices tirés des différentes épreuves, comme suite :

A - <u>Efficience intellectuelle</u> :

1 - efficience proprement dite (dans laquelle on tient compte des indices tirés des labyrinthes de Porteus, du Wechsler-Bellevue, et du Rorschach)

2 - Mémoire immédiate : basée surtout sur le test de rétention visuelle de Benton.

B - Caractéristiques de la personnalité :

1 - vie affective (Rorschach)

2 - adaptation sociale (labyrinthes de Porteus, Rorschach, et comportement durant l'examen)

C - Psychomotricité :

1 - Efficience : comparée aux étalonnages d'origine.

2 - Excitabilité : indice calculé au pointillage 6', indiquant une excitabilité initiale du sujet par rapport à ses possibilités moyennes

3 - Fatigabilité : indice obtenu aussi bien au pointillage 6' qu'aux barrages.

4 - Irrégularités : fluctuations des performances en cours d'épreuve

5 - Vitesse et rendement : indice globaux du barrage.

6 - Adaptation et style moteur.

7 - Contrôle : à travers l'épreuve des pointillés de Perron.

D - Comportement :

Attitude et contact du malade pendant l'examen.

RESULTATS

D'une façon générale l'utilisation des données recueillies peut se faire à deux niveaux différents :

- Niveau individuel, ou l'examen psychologique apporte des précisions complémentaires dans le cas de chaque malade,

- Niveau plus général où l'ensemble des données traitées en tant que groupe, permet de tirer des conclusions plus générales quant aux effets consécutifs à la chimiothérapie et au sens des modifications.

Il est évident que la petitesse et l'hétérogénéité du groupe ici ne nous permet pas un traitement statistique des résultats ; actuellement ceux-ci nous fournissent surtout des tendances qui peuvent servir d'hypothèses

à confirmer par la suite et qui déjà, nous semble-t-il, soulignent l'intérêt de l'emploi de ce type d'invsstigations.

I - Résultats globaux

Nous avons groupé dans le tableau suivant les résultats comparatifs du 2e examen par rapport au Ier analysés en fonction des différentes rubriques mentionnées : plus (+), moins (-), égal (=), signifient une amélioration des performances, un état stationnaire ou une détérioration des performances, obtenus lors du deuxième exmann par rapport au premier.

		-	=	+
A - Efficience intellectuelle	Efficience intellectuelle	1	IO	II
	Mémoire immédiate	9	9	2
B - Caractéristique de la personnalité	Vie affective	2	II	9
	Adaptation sociale	3	5	I4
C - Psycho-motricité	Efficience psycho-motrice	4	I4	4
	Excitabilité	9	9	3
	Fatigabilité	IO	2	9
	Vitesse et rendement	5	II	6
	Irrégularité	4	I2	5
	Adaptation et style	6	II	5
	Contrôle	4	9	4
D - Comportement	Comportement	0	I2	IO

Tableau n° 4 : Résultats comparatifs aux tests avant et sous traitement.

Dans le domaine de l'efficience intellectuelle, lorsqu'on constate une modification, celle-ci se fait surtout dans le sens d'une amélioration de l'efficience. La mémoire immédiate d'autre part, se modifie dans le sens d'une diminution. Or, il nous a semblé intéressant de mettre en relation ces deux facteurs et on a constaté ainsi que, parmi les 9 sujets présentant une diminution de la mémoire immédiate, 6 avaient une efficience intellectuelle augmentée, alors que les deux sujets présentant une amélioration de la mémoire immédiate, ne modifient en rien leur efficience intellectuelle. En d'autres termes on peut se demander si ce premier indice, négatif en soi (mémoire immédiate abaissée) ne doit pas acquérir une signification positive dans la mesure où il irait de pair avec une amélioration plus importante dans d'autres domaines , ainsi 6 cas (sur 9) présentant une amélioration de l'efficience intellectuelle associée à une baisse de la mémoire immédiate, présentent également une meilleure adaptabilité sur le plan social.

Lorsqu'il y a des modifications de la vie affective, elles vont surtout dans un sens favorable : vie affective plus riche, plus contrôlée avec une diminution de l'anxiété.

Les variations les plus importantes comparativement aux deux examens nous semblent s'effectuer dans le domaine de l'adaptation sociale, domaine pour lequel on constate une nette tendance à évoluer dans le sens d'une amélioration : cette amélioration consisterait en une ouverture vers la réalité extérieure et une recherche du contact avec autrui.

Dans le domaine de la psychomotricité, d'une façon globale on constate peu de modifications, sauf dans deux caractéristiques, l'excitabilité et la fatigabilité, Pour l'excitabilité la modification a plus souvent tendance à se faire dans un sens défavorable. Pour la fatigabilité, elle semble se faire indifféremment en plus ou en moins. Notons toutefois que la diminution de l'excitabilité semble aller de pair avec une plus grande fatigabilité, c'est-à-dire modification défavorable dans le domaine de la fatigabilité.

Enfin dans le domaine du comportement les modifications sont toujours dans un sens positif.

II - Confrontations des données psychologiques et cliniques à titre individuel

Dans tous les cas sauf un les données des observations cliniques et des tests psychologiques concordent relativement et ceci dans tous les secteurs.

Dans le cas où les observations divergent franchement (obs. 22 MAR... Haim) les modifications cliniques et aux tests étaient d'ailleurs peu importantes après traitement.

En comparant chaque cas avant et après 3 mois de traitement, deux éléments sont nettement apparus :

1 - L'importance dans certains cas des modifications infra-cliniques, aux tests :

. Chaque fois que les améliorations cliniques nous ont semblé meilleures que ne le laissaient présager les modifications apportées aux tests, nous avons observé par la suite une stabilisation puis un retour à l'état antérieur, sous traitement :

OBSERVATION N° I2 - THU... André - 5I ans -

Hébéphrènie simple évoluant depuis 30 ans.

- Observation clinique :

Schizophrénie chez un débile interné depuis une trentaine d'années pour démence précoce typique sur fond de débilité et de dégénérescence. Au début syndrome hallucinatoire, agitation et impulsivité. Apparition progressive d'indifférence, d'inertie, d'inactivité. Sous l'influence des neuroleptiques le syndrome d'influence et les idées de persécution se sont effilochées. Le fond schizophrénique reste inchangée.

Essai de la Thioridazine :

Durée : 1 an

Posologie : 600 mg en moyenne

Etude clinique :

Sous Thioridazine amélioration du comportement (aucune impulsion), ébauche de pragmatisme et de meilleur contact; puis retombe peu à peu dans une indifférence souriante avec stéréotypies.

Résumé de l'observation psychologique :

Après traitement, en comparaison avec le premier examen sous Thioridazine on ne relève aucune modification aux tests qui soulignent encore après 7 mois de traitement le désintérêt et les difficultés de contact avec autrui.

OBSERVATION N° 43 - MAR... Marcel - 53 ans -

Hébéphrènie délirante.

-Observation clinique :

Il est hospitalisé depuis I6 ans, âgé de 36 ans quand il est entré dans le service. Il avait déjà eu de multiples traitements les dix années précédentes.

Il présentait un délire à thèmes cénesthopathiques pauvres avec désintérêt, inaffectivité et apragmatisme, sur un fond de débilité. Depuis, les thèmes délirants sont restés inchangés et aussi stéréotypés, mais le fond hébéphrénique s'est aggravé.

Diverses thérapeutiques neuroleptiques n'ont entrainé aucune amélioration.

Essai de la Thioridazine :

Posologie : 400 mg

Durée : 1 an

Etude clinique :

Amélioration passagère ayant porté sur l'anxiété, le pragmatisme puis retour à l'état antérieur avec désintérêt. Apragmatisme.

Résumé de l'observation psychologique :

Après 8 mois de traitement par comparaison à l'examen sans Thioridazine, on note une amélioration de la mémoire immédiate mais un apauvrissement de la vie affective, une dissociation plus marquée, une perte de l'intégrité corporelle, des possibilités d'adaptation et de contact plus réduites.

. Au contraire, dans 2 cas les modifications aux tests ont été beaucoup plus rapides et importantes que celles observées cliniquement ; on a pu constater ensuite :

- dans le Ier cas (obs. N° 35 bis) une amélioration très importante et durable,

- dans le 2e cas (obs. N° I50) l'essai a été arrêté après l'échec constaté cliniquement, alors que les tests montraient deux particularités qui auraient dû faire prolonger le traitement plus longuement et à doses plus élevées :

OBSERVATION N° I50 - CAI., Francine - 32 ans -

Troubles du comportement et du caractère sur fond de déséquilibre névrotique.

Observation clinique :

Notion d'encéphalite, troubles dystrophiques. Les troubles remontent à l'enfance, instabilité, difficultés d'adaptation, mauvaise insertion sociale, boulimie et vols compulsifs, à l'acmé des périodes dépressives, accentuation récente des troubles, les vols ayant entrainé des poursuites judiciaires.

Essai de la Thioridazine :

Posologie : I00 mg x I jour
I50 mg x I8 jours
200 mg x I7 jours
I50 mg x 77 jours

Durée : 3 mois I/2

Traitement associé : Néosynéphrine : 60 gouttes x 87 jours

Etude clinique :

Aucun résultat. Les effets secondaires cardio-vasculaires au début du traitement obligent à diminuer la posologie. Aucune amélioration du comportement (très isolée dans le service), ni du contact, qui reste difficile.

Effets secondaires :

Chute tensionnelle, lipothymies sous 200 mg.

Conclusion : échec.

Résumé de l'observation psychologique :

. Sans traitement :

Les tests soulignent déjà un problème diagnostique, car ils montrent aux tests de personnalité quelques traits d'allure psychotique :

- repliement (avec teinte anxieuse et dépressive de la personnalité)
- perte du contact avec autrui ; le monde extérieur est ressenti comme menaçant, agressif,
- problèmes d'intégrité corporelle
- dévitalisation

. Après traitement (3 mois de Thioridazine) :

Les tests montrent une amélioration notable dans tous les secteurs :

L'efficience est meilleure (utilise mieux ses possibilités)

On note un meilleur contrôle de la vie affective. Une structuration des modes de défense. Une régression des problèmes d'intégrité corporelle. Mais la persistance de la tendance au repli.

Cependant, une reprise du contact avec la réalité, avec disparition de la dévitalisation ; une reprise des relations sociales sur le mode agressif.

. Compte tenu de ces 2 faits, à savoir :

- les phénomènes d'allure psychotique (et non un déséquilibre névrotique simple)
- l'apparition d'une amélioration infra-clinique.

Il nous semble que la malade aurait pu bénéficier d'une cure plus prolongée en augmentant progressivement la posologie et corrigeant les effets secondaires.

Ces faits soulignent l'intérêt par les tests, non seulement d'une objectivation plus rigoureuse du diagnostic et des modifications dans les divers secteurs du comportement, mais surtout d'une certaine possibilité de prévision de l'effet thérapeutique, en quelques sorte infra-clinique, et d'un ajustement plus adéquat du traitement en fonction de ces constatations.

2 - L'apport des tests a été particulièrement intéressant dans deux domaines :

Celui de l'efficience intellectuelle :

. Dans des cas de schizophrènies "très détériorées" en apparence on a pu noter une absence de signification des indices de détérioration aux tests. Ainsi que le soulignait BARUK : "les déments précoces sont des malades plus absents qu'affaiblis"; par exemple :

OBSERVATION N° I - PAY... Raymond - 50 ans -

Hébéphrènie simple évoluant depuis 23 ans.

Lors de l'essai de la Thioridazine, il se présente comme "un hébéphrène asilisé", véritable "désert" , sans aucun élément délirant (stéréotypies buccales et gestuelles continuelles. Indifférence au temps).

Cependant les tests avant traitement, ne montrent aucun signe de détérioration aux différents indices, mais une efficience nettement diminuée compte tenu de ses possibilités actuelles.

. L'amélioration de l'efficience n'est pas toujours évidente en clinique (sauf dans les cas où le malade, d'un bon niveau antérieur, avait subi une déchéance socio-professionnelle progressive et a pu reprendre après thérapeutique ses études ou son métier antérieur. Les tests ont objectivé cette amélioration dans des cas très améliorés cliniquement : observations 35 bis, 70 et 86, mais aussi dans des cas peu améliorés cliniquement : observations 42, 49 et I50. Citons enfin l'observation n° 86 dans laquelle les tests ont objectivé ce fait dès le 2e mois de traitement et ont permis de dépister précocément une rechute sous traitement au 6e mois.

OBSERVATION N° 86 - LEM... Eliane - 26 ans-

Hébéphrénie délirante.

Observation clinique :

Troubles du sommeil, céphalées, baisse de l'activité, aboulie. Sensation de "perte du réel", vide et flou de la pensée avec thématique délirante d'influence, automatisme mental, syndrome de dépersonnalisation avec sensation de dédoublement. Dissociation, discordance affective, ambivalence, refus d'aliments, préoccupations esthétiques floues, hostilité envers ses parents. Syndrome schizophrénique : premier incident vers 22 ans, épisode délirant net, soigné par Largactil. Deux autres séjours à 24 ans. Tableau d'aspect dépressif atypique avec éléments délirants, dès le premier incident.

Essai de la Thioridazine :

Posologie : 200 mg pendant 8 jours
300 mg pendant 8 jours
400 mg (suivie en dispensaire un an)

Aucun traitement associé.

Etude clinique :

Dès le 4e jour de traitement semble plus cohérente, moins anxieuse Au bout d'une semaine, le contact est nettement amélioré, les propos sont nettement plus cohérents, les réponses adaptées et précises. Les quelques éléments d'automatisme mental et d'influence ont presque totalement disparu. Au 8e jour disparition totale de l'anxiété.

L'amélioration se maintient et se confirme par la suite jusqu'à la sortie au bout d'un mois de traitement. Pas d'effet sur la réticence, qui reste réelle même peu avant la sortie.

Effets secondaires :

Torpeur très importante avec somnolence diurne, pendant deux semaines. Disparition spontanée de la somnolence à la troisième semaine de traitement.

Conclusion :

Effet net du traitement sur tous les éléments dépressifs atypiques, sur les symptômes d'automatisme mental, sur les éléments d'un délire d'influence. Ebauche d'une auto-critique parcellaire.

Suivie en post-cure durant un an : 400 mg a diminué spontanément à 200 mg six mois après la sortie. Réapparition rapide du syndrome d'influence et des éléments dépressifs à manifestations cénesthopathiques. Enrayé rapidement aux doses de 400 mg. Amélioration du fond schizophrénique, contact et affectivité normaux.

A pu travailler à mi-temps, donnant une satisfaction totale. Critique parfaite de l'état pathologique. Reprise des études supérieures et de l'activité mondaine et sportive.

Le seul élément persistant est une relative fatigabilité à l'effort intellectuel.

Résumé de l'observation psychologique :

Aux tests après 2 mois de traitement : l'efficience intellectuelle est améliorée par rapport à l'examen sans thioridazine (avec une mémoire immédiate légèrement abaissée); on note une meilleure possibilité d'adaptation et des contacts avec autrui.

Au 2e examen après 6 mois de traitement (en post-cure) on dénote une légère rechute aux tests : évolution vers un certain retrait, un repli sur soi, une réapparition de l'anxiété ; le contact est appauvri, l'efficience est de nouveau abaissée.

La malade nous apprend alors qu'elle avait baissé spontanément les doses.

Dans le domaine de la psychomotricité :

On n'a constaté aucune relation entre la présence d'un syndrome extra-pyramidal ou son absence, et les modifications de performance aux épreuves psychomotrices.

En effet on pouvait se demander en quelle mesure la présence d'un syndrome neurologique d'imprégnation n'entravait pas la bonne estimation de ces performances. Or, dans notre échantillon l'existence d'un syndrome neurologique d'imprégnation ne semble pas influencer directement les résultats obtenus aux diverses épreuves psychomotrices. Cette divergence de constatations peut s'expliquer dans la mesure où la psychomotricité n'est pas un domaine de second ordre, conséquence de la thérapeutique mais représente un domaine en soi ; une autre manière d'évaluer les possibilités d'adaptation et le fonctionnement de l'individu.

En résumé , ces constatations nous semblent justifier l'intérêt de la poursuite de l'utilisation des techniques psychométriques dans l'étude des effets des drogues en psychiatrie comparativement aux données cliniques.

Bien entendu les résultats actuels, tout en permettant de formuler des hypothèses de travail, ne sont que partiels et nécessitent une confirmation ultérieure. Ainsi il nous semble , par exemple, qu'il serait intéressant, par la suite, de mettre au point un indice complexe ou mieux encore une sorte de profil construit avec les résultats obtenus aux diverses épreuves de notre batterie et qui reflèterait l'ensemble des modifications des différents indices après traitement. Ces modifications qui ne sont pas obligatoirement homogènes (c'est-à-dire que dans le même profil certains indices peuvent être améliorés, d'autres rester constants, d'autres encore peuvent même se détériorer), ne peuvent, prises individuellement, donner une signification à ce profil; cette dernière ne peut apparaitre qu'à la suite d'une interprétation par comparaison avec les autres données (cliniques par exemple).

A l'extrême limite on pourrait aboutir ainsi à isoler 2 types extrêmes de profil, qui serviraient de modèle et dont chacun serait caractéristique d'une modification ultérieure (ou après traitement) positive ou négative (amélioration ou non)

L'intégration des données psychologiques parallèlement aux informations cliniques permettrait ainsi d'obtenir une estimation plus complète des modifications consécutives à l'utilisation de la chimiothérapie en clinique psychiatrique.

CONCLUSION

A l'occasion d'un essai de la THIORIDAZINE, durant deux ans, nous avons pratiqué systématiquement, à chaque fois que les conditions cliniques le permettaient, un contrôle électroencéphalographique et un contrôle psychologique par une batterie de tests, avant, pendant et parfois après traitement.

Les difficultés méthodologiques rencontrées, que nous avons déjà soulignées au passage, expliquent qu'au terme de cette étude nous ne soyons pas en mesure de fournir des résultats statistiques.

Quoi qu'il en soit, la confrontation de ces données deux à deux (EEG et clinique, tests et clinique), chaque cas étant pris individuellement, nous a permis de mettre en évidence quelques faits significatifs, en ce qui concerne ce médicament :

1 - Sur le plan électroencéphalographique et clinique une certaine corrélation nous est apparue :

. Non seulement en fonction du tracé de départ et de la symptomatologie clinique ; les modifications semblent se produire sur les tracés plus riches et polymorphes d'emblée avec parallélisme clinique :

- hébéphrénie simple et peu délirante : tracé pauvre, alpha régulier
  résultats médiocres
- hébéphrénie paranoïde : tracé polymorphe, parfois dysrythmique
  action prévalente de la THIORIDAZINE

. Mais aussi en fonction du devenir clinique et de l'évolution du tracé sous la drogue : l'amélioration clinique allant de pair (dans 66°/o des cas) avec l'apparition ou l'aggravation d'éléments dysrythmiques.

Rappelons à ce propos, que la THIORIDAZINE dans la classification clinique de LAMBERT et REVOL s'avère difficile à situer : elle se placerait entre les dérivés de gauche dont elle possède les propriétés sédatives (cependant moins intenses) mais sans entrainer aucune passivité, et les dérivés de droite, provoquant comme ceux-ci un réveil de l'affectivité, de l'intérêt , permettant une extériorisation des éléments délirants (quoique à plus longue échéance) mais sans entrainer d'effets extra-pyramidaux prévalents.

Cette situation intermédiaire se retrouve sur le plan électroencéphalographique puisque ce neuroleptique se place entre les dérivés très sédatifs et les non-sédatifs (action électroencéphalographique modérée mais certaine : ralentissement du rythme debase, apparition ou aggravation d'éléments dysrythmiques, et dans le cas des tracés d'épileptiques tendance à la disparition des paroxysmes).

2 - Sur le plan des tests et de la clinique :

Elle a permis d'objectiver les données cliniques :

. Dans des domaines plus difficilement explorés par le clinicien : niveau de détérioration, amélioration de l'efficience, modifications de la psycho-motricité sous traitement (modifications d'ailleurs sans rapport avec les syndromes neurologiques secondaires comme nous l'avons mis en évidence).

. Au niveau de la personnalité, en approfondissant nos connaissances sur les modifications survenues sous traitement : quant aux troubles de l'affectivité, de l'adaptation sociale, au repli autistique, aux modes de défense pathologiques.

Soulignons enfin, l'importance de l'objectivation des améliorations et aggravations infra-cliniques à l'électroencéphalographie et aux tests, d'où la possibilité d'une meilleure adaptation du traitement, de la posologie, par une confrontation incessante des trois données à la fois durant l'évolution.

A ce sujet nous ne saurions trop insister sur l'importance du "facteur temps" en thérapeutique psychiatrique, notamment en chimiothérapie. Exemple : ces schizophrènes chroniques dont l'amélioration n'est survenue qu'après plusieurs mois de traitement. Cet effet à longue échéance apparait d'autant plus qu'il s'agit ici d'un neuroleptique à action relativement lente mais durable

(bien mise en évidence par les contrôles électroencéphalographiques et les observations cliniques en post-cure, après arrêt du traitement).

Autant l'effet d'un médicament est difficile à juger à distance en ce qui concerne certains processus aigus tels : les bouffées délirantes et les états maniaques qui pouvant évoluer pour leur propre compte indépendamment des attitudes thérapeutiques, autant cet effet apparait certain en ce qui concerne les déviations pathologiques durables de la personnalité (délires chroniques et surtout schizophrénies) et peut poser des problèmes intéressants, tel celui de la "guérison" par exemple.

Dans ces cas, la rapidité de la rechute peut donner l'idée de la profondeur de l'amélioration obtenue ; la persistance de l'amélioration à la diminution notable, voire à l'arrêt du traitement, permet de se demander s'il s'agit d'un simple effet correcteur par imprégnation neuroleptique, ou plutôt d'un remaniement biochimique et structural profond, donc d'un effet curatif lié bien entendu, à la plasticité du matériel psychothérapique durant la cure neuroleptique : déconditionnement de certains modes de réactions stéréotypées et inadéquats(mécanismes de défense pathologique reconditionnement à une affectivité et une vie sociale adaptées.

- L'intérêt des examens paracliniques est donc très important tant :

. pour "étayer" l'observation clinique, objectiver le diagnostic et le pronostic thérapeutique, ainsi que les modifications produites par le médicament ;

. que pour apporter un jalon intéressant à la recherche en psychopharmacologie par la possibilité d'une connaissance plus approfondie du mode d'action des drogues psybhotropes : ainsi, sur un plan plus général il nous semble que le double contrôle de l'observation clinique, pratiqué à chaque fois que possible quel que soit le médicament, pourrait peut être permettre d'aboutir à une sorte de "profil" du malade et de sa maladie avant traitement puis en fonction de la thérapeutique d'après ces trois données :

- <u>cliniques</u> : symptômes et syndromes présentés et leur évolution ainsi que les effets secondaires ;

- électroencéphalographiques : type de tracés et mode de réactivité à la drogue ;
- psychologiques : type de structure, mécanisme de défense et modifications apportées par la drogue.

Données qui confrontées entre elles et avec celles de la Pharmacodynamie permettraient d'agir non seulement en fonction des "symptômes cibles" mais également d'une certaine structure et d'un certain mode de réactivité du sujet.

Seule cette connaissance plus précise peut conduire à une meilleure utilisation des drogues dans ce domaine si riche en espoir que représente la chimiothérapie en psychiatrie.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. L. MICHAUX

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ACHAINTRE A. et BALVET F. (I963)

Influence des chimiothérapies sur l'évolution de la Psychiatrie. Inform. Psychiatr. I963, 39, I0, 54I/549.

AIVAZIAN G.H. (Memphis, Tenn) (I959)

Thioridazine in treatment of mental disorders (Thioridazine dans le traitement d'affections mentales)
J. Tenn. Med. Ass. 52, 446-447 (I959)

ANDERSON Jeny H. MD, SANCHEZ-LONGO Luis P. MD (I96I)

The complications and side effects of the phénothiazine ataraxies. A review of I78 clinical séries of I0 phénothiazine derivates. Boletin de la Asociation medica de Puerto Rico. Vol. 53, n° 4, april I96I, pp. I23-I5I.

ARMBRUSTER W. PULVER W. (Med. Klin. d. Kantonsspit. Luzern, Dr. W. Pulver) (I959)

Klinische Erfahrungen mit demneuen phenothiazinderivat "Melleril" (Expériences cliniques avec Melleril, le nouveau dérivé de la phénothiazine).
Thérap. Umschau I6, I6I-I67 (I959).

AZIMA H., DUROST H., ARTHURS D. (Mc Gill Univ. Dept. Psychiat.et Allan Memorial Inst.et Verdun Protestant Hosp. Montréal) (I959)

The effect of thioridazine (Melleril) on mental syndromes. Comparison with chlorpromazine and promazine (Effet de Thioridazine (Melleril) sur des syndromes psychiques. Comparaison avec chlorpromazine et promazine).
Canad. Med. Ass. J., 3I , 549-553 (I959).

BADHAM S.N., BARDON L.M., REEVES P.O., YOUNG A.M. (I963)

A trial of thioridazine in mental deficiency.
The British Journal of Psychiatry. Vol. I09, n° 460, May I963.

BARRUCI M. , P.L. LUCA (I960)

Expériences cliniques pratiquées à l'aide de thioridazine sur un groupe de schizophrènes considérés comme incurables.
La Rassegna di studi psichiatrici. Vol. IL n° 5
(septembre-octobre I960)

BARUK H., LAUNAY J. (I960)

Données expérimentales cliniques et thérapeutiques sur les dérivés de la phénothiazine.
Conc. Méd. I960, 29, 3581/3583.

BAVOUX Robert (I96I-I962)

Traitement de 50 cas de psychoses d'évolution ancienne par des fortes doses de thioridazine.
Thèse Nantes I96I-I62 .

BELIN Jean et GRIFFITHS Bernard (Clermont Ferrand) (I959)

Un "équilibrant" le T P 2I
Lyon Médical n° 47 22-II-59.

BELIN Jean (Clermont Ferrand) (I963)

Trois ans d'expérience des traitements par la thioridazine en Médecine Générale.
Journal de Med. de Lyon n° I027 (30.2.I963).

BENTE D., ITIL T. (I959)

L'importance des recherches cliniques et électroencéphalographiques dans la classification des neuroleptiques.
Entretiens franco-allemands de Thérapeutique Psychiatrique.
Lyon 2I-22 novembre I959 p. 7I-72.

BENTE D., ITIL T. (I958)

A comparison of the action of various phenothiazine compounds on the human E.E.G. Neuro-Psychopharmacolorie. Vol. I PP. 496-498 Pr of irst internat Congress of neuropsychoph. Rome, Sept. I958.

BENTE D. and ITIL T. (I959)

Clinico-électroencephalographic investigations.
In Nathan S. KLINE (ed.)
Psychopharmacology frontiers. Little Brown and 60 , Boston I959, 3I9-323.

BERGOUIGNAN M., DEMANGEAT M., SEILHEAN A. (I960)

Une nouvelle phénothiazine, la thioridazine au banc d'essai de la clinique psychiatrique.
Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest n° 4 avril 60, pp. 376-383.

BIANCHI G., ROUGHI E. (Milan) I963)

L'association thérapeutique en Psyhiatrie de l'Halopéridol et de la Thioridazine.
Congrès de Psych. et de neurologie de langue française.
Nancy 9 - I4 septembre I963 p. 400.

BLES G. (I963)

Psychopharmacologie et thérapeutique psychiatrique. Note introductive.
Perspectives Psyhiatriques I963, I, I. pp. 4I-46.

BOISSIER J.R. Paris (I959)

Rapport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants.
Actualités pharmacol. I2, I-69 (I959)

BOISSIER J.R., MOUILLE P., SIMON P. (Paris) (I959)

Action pharmacologique d'un nouveau neuroleptique phéno-thiazinique : la thioridazine (T.P. 2I)
Thérapie I4, 793/803 (I959).

BONNET H. (I955)

Chlorpromazine et modifications de l'électroencéphalogramme chez des malades mentaux. Corrélations cliniques.
Coll. Int. sur chlorpro. et neurol. Paris octobre I955. Encéphalo I956 45 n° 4 pp. 558/576.

BONNET H. Mme et BONNET H. M. (I959) (Le Puy)

L'EEG des états dépressifs.
Entretiens franco-allemands de Thérapeutique Psychiatrique
Lyon - 2I-22 nov. I959 - pp. I08-II2.

BORENSTEIN P. , DABBAH M. et BARRE P. (I956)

Contribution à l'étude de la Réserpine en Psychiatrie:
Résultats cliniques et électroencéphalographiques.
A.M.P. avril I956 . II4 (I) n° 4 545/580.

BORENSTEIN P., DABBAH M. et BLES G. (I962)

Contribution à l'étude des syndromes extra-pyramidaux secondaires aux neuroleptiques. A propos de l'utilisation de deux substances psychotropes à l'activité neurotrope puissante.
I - La thiopropérazine. Etude clinique, biologique et électroencéphalographique.
Ann. Médic. Psych. I20 (I) Février I962 n° 2 279/3I7
mars I962 n° 3 506/552

BORENSTEIN P., DABBAH M., BLES G., ROUSSEL H. et Mme ROSEMBERGER (I962)

Etude clinique et électroencéphalographique de l'éthybenzatropine (UK 738 ou tropethydryline), utilisée en administration exclusive.
Comm. Soc. Med. Psych. 25 juin I962.
Ann. Médic. Psych. I20 (2) Juillet I962 n° 2 pp. 288/295.

BORENSTEIN P., BLES G., CROIZE B. et VANSTEENBRUGGHE A. (I963)

Le Valium Études clinique et électroencéphalographique. Résultats et indications.
Ann. Médico-Psych. I963, I2I (II) ; 4, 604/6I2.

BRUNOLD H. (Kant. Heil-u. Pflegeanstaltkönigsfelden, Dr P. Morr) (I959)

Erfahrungen mit einem neuen Phenothiazine (Melleril Sandoz)
Expériences avec un nouveau dérivé de la Phénothiazine (Melleril Sandoz)
Therap. Umschau I6, 9092 (I959)

CHANOIT P., A. VALLEE (I962)

L'emploi de la thioridazine en Psychiatrie. Réflexions critiques d'une expérience clinique.
Ann. Méd. Psych. I20, I04 (Juin I962).

CHATAGNON P. et CHATAGNON C. (I964)

Appréciation par l'étude de comportement de Fergus Falls de l'action de la Thioridazine chez 55 schizophrènes.
Ann. Médic. Psych. TI I964, n° 2 pp. 275 à 280.

COHEN S. et PILLS BURY Ruth M. (I960)

Psycho-pharmacologie and the "deteriored" schizophrenic patient.
Diseases of the nervous system. Vol. XXI n° I2 décembre I960.

COHEN S. (Med. Serv. Brentwood Neuro-Psychiatre. Hosp. VA Center. Los Angelès. Calif.) (I958)

T.P. 2I a new phenothiazine (TP 2I une nouvelle phénothiazine)
Amer. J. Psychiatr. II5 338 (I958).

COULEON M. et H. (I964)

Traitement de l'excitation psycho-motrice et particulièrement des accès maniaques par l'association thioridazine-nembutal et électroc-chocs.
Ann. Méd. Psychol. 2, n° 5, 572 (I964).

CRAWFORD BKA, MB, CH B (Mathari Hospital, Naïrobi) I96I

The treatment of non European schizophrenic patients in a spécial nit with Melleril.
Medical Proceedings. Madises by drags, vol. 7 n° I6, I2 aôut I96I pp. 333/336.

DAVID N.A., LOGAN N.D., PORTER G.A., GRAY R.H. (Dep. pharmacol. med. et surg. Univ. Oregon Med. Sch. Portland. Oregon) I959.

Clinical trial of thioridazine (Melleril (R) for tranquilization in hospitalized patients (Essai clinique de tioridazine (Melleril) comme tranquillisant chez des malades hospitalisés.
Scientific Exhibit, 85 th Annual Session. Oregon State Medical Society, Medford. Oregon, sept. 23-25 I959.

DELAY J. et DENIKER P. (I957)

Caractéristiques psychophysiologiques des médicaments neuroleptiques
Rapport au Symposium Internat. sur les médicaments psychotropes, Milan 9/II mai I957 In Psychotropic drugs I957, pp. 485/50I. Elsevier Ed.

DELAY J., DENIKER P., VERDEAUX G., GINESTET D. (I962)

Intérêt des contrôles cliniques et polygraphiques simultanés pour l'évaluation précoce de l'activité de certaines drogues chez l'homme.
IIIe congrès du C..NI.P. Munich 2/5 septembre I962.

DELAY J. et DENIKER P. (I96I)

Méthodes chimiothérapiques en Psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes.
Paris I96I. Masson Editeur.

DELPHAUT S. (I96I)

Pharmacologie et Psychologie.
Paris I96I. A. Colin Editeur.

De LUCA P. (Osp. Psichiat. di Firenze, Prof. M. Mistri) I959

Sull'impiego di un nuovo derivato fenotiazinico nelle terapia psichiatrica (Melleril).
Emploi d'un nouveau dérivé phénothiazinique (Melleril) en thérapeutique psychiatrique.
Rass. Studi. psichiat. 48 , 272 (?) I959.

FLEESON W., GLUECK B., HEISTAD G., KING J.E., LYKKEN D., MEEHL P. et MENA A. (Univ. of Minnesota Hosps.) (I958)

The ataraxie effect of two phenothiazine drugs on an outpatient population.
L'effet ataraxique de deux préparations à base de phénothiazine dans des cas ambulatoires.
Univ. Minnesota Med. Bull. 29, 274 (I958)

FLOCH Hervé (I962)

Essais de traitement symptomatique par la thioridazine de l'instabilité psychomotrice chez les déficients mentaux.
Thèse I962, Paris.

FREED S.C. (San Francisco, Calif.) (I959)

Thioridazine , a neuroleptic in general practice (Thioridazine un neuroleptique en Médecine Générale).
Int. Rec. Med. I72, 644-648 (I959).

FULTON A. (Neurol. Hosp. Kansas City Miss) (I959)

A practical approach to the treatment of mental and emotional disorders (Une méthode pratique pour le traitement des troubles mentaux et émotionnels).
Scientific Exhibit. Kansas City South-West Med).
Conference october I959. Kansas City Miss.

FURTADO D. (Lisbonne) (I959)

Etude de la toxicité neurologique de deux nouveaux médicaments l'imipramine et la thioridazine.
(XXIIIe Réunion neurologique internationale, Paris 2 et 3 juin I959)
Revue Neurologique I00 763-766 (I959)

GASTAUT H. (I959)

Apport de l'électroencéphalographie à l'étude des médicaments du système nerveux cérébro-spinal.
In "les médicaments du système nerveux cérébro-spinal".
1 vol. dis. F. MERCIER, MASSON et Cie, Ed. PARIS I959, pp. I-25.

GUILLERM H. BACIOCCHI J., COLLAB O., GRANDMONTAGNE et ROUAUX J. (Rennes) (I96I)

Contrôle clinique de l'action anxiolytique de Melleril 50.
Ouest Médical I4, n° 20 octobre I96I.

HALEY Thomas.J., FLESCHER A.M. et RAYMOND K. (I960)

Pharmacological comparison of chlorpromazine and Mellaril
Arch. int. Pharmacodyn. I960 CXXIV n° 3-4.

HALEY J., FLESHER A.M., RAYMOND K., KONE SV N., WILLIAMS P. (Los Angeles) (I959)

A pharmacological study of Mellaril
Toxicol. Appl. Pharmacol. I, 377-383 (I959).

HAMONEAU G., RUGNAT G., PLASSAT G (I964)

Résultats de l'épreuve thérapeutique par le Melleril dans les psychoses d'évolution ancienne.
Toulouse médical 65 n° 6 807 (I964).

HAUG J.O. (Dikemark-Krankenhs. Frauennabt ; Dr H. Fröshaug) (I959)

Kontrollerte Kliniske Forsk med thioridazin (Melleril) et nytt phenothiazinderivat.
(Essais cliniques contrôlés concernant thioridazine (Melleril) nouveau dérivé de la phénothiazine).
Tskr: Norske Laegeforg. 79, 3I7-32I-332 (I959).

HEISTAD G.T., TORRES A.A. (Nat. Inst. of Mental Health, U.S. Public Health Serv. Univ. of Minnesota) (I959).

A mechanism for the effect of a tranquilizing drug on learned emotional responses.
(Un mécanisme jouant un rôle dans l'effet d'un tranquillisant sur les réactions émotionnelles apprises).
Univ. Minn. med. Bull. 30 , 5I8-527 (I959)

HENNE M., TOURNEL M., HENNE S. (I96I)

Nouveaux essais du Melleril 50 en psychiatrie (fortes doses)
Ann. Médic. Psych. II9-324 (6I)

HERMAN E. et PLEASURE H. (I963)

Clinical Evaluation of Thioridazine and chlorpromazine in chronic schizophrenics.
Diseases of the nervous system. Vol. XXIV n° I pp. 54-59
Janvier I963.

HIPPIUS H. (I959)

De la classification des dérivés de la phénothiazine. Entretiens Franco-Allemands de thérapeutique psychiatrique.
Revue Lyon Méd. n° 5 p. 60 5I-55
Lyon 2I-22 Novembre I959.

HOLLISTER L.E., BARTHEL C.A. (vet. adm. Hosp. Palo Alto. Calif) (I959)

Changes in the electroencephalogram during chronic administration of tranquilizing drugs. (Modifications dans l'électro-encéphalogramme durant l'administration prolongée d'agents tranquillisants).
Electroencéphal. Clin. Neurophysiol. 11, 792-795 (I959)

HOLLISTER L.E., TRAUB L., PRUSMACK John J. (I960)

Use for thioridazine ofr intensive treatment of schezohrenics refractory to other tranquilizing drugs.
Journal of neuropsychiatry. Vol. n° 4 p. 200 - 204 mars et avril I960.

HOLLISTER L.E. , Mac DONALD B.F. (Vet. Administ. Hosp. Palo. Alto) (I959)

Thioridazine (Mellaril) in psychiatric patients (Thioridazine (Melleril) chez les malades psychiatriques).
Calif. Med. 9I, 274-277 (I959)

HUGUET P.E., GIRARD J., GAUGUIL G. et Mme SANQUER-POGU (I962)

Action des cures prolongées de Thioridazine dans les psychoses chroniques rebelles et dans certaines psychoses aigues.
Ann. Méd. Psych. N° 2 juillet I962.

JUDAH L. , MURPHREE O., SEAGER L. (Va Hosp. North Little Rock. Ark. Univ. of Arkansas Med. Center) (I959)

Psychiatric response of geriatric psychiatric patients to Melleril (TP 2I-SANDOZ)
Amer. J. Psychiatr. II5 III8-III9 (I959)

KINROSS-WRIGHT V.J.(Baylor Univ. Coll. of Med. and Houston Stato Psychiatr. Institution, Houston, Texas) (I958).

Evaluation of a new tranquilizing drug : thioridazine.
(Evaluation de thioridazine, nouvel agent tranquillisant).
Scientific Exhibit Interim Meeting. American Medical Association, Minneapolis. Minn. dec. 2-5, I958.

KIRCHGRABER D. (I963)

Clinique des effets secondaires d'un neuroleptique doux mais efficace.
In : A.M.P..I963,I2I , (II) 2, 3I7.

KLINE N.S. (I96I)

On the relation ship between neurophysiology, psychophysiology, psychopharmacology, and other disciplines.
Pavlovian conference on higher nervous activity.
Ann. N.Y. Head. Pci. I96I, 92 , 3, pp. I04-I0I6.

LABORIT H. (I957)

A la recherche des bases d'une psychobiologie - Aperçu psychiatrique et psychopharmacologique.
Ann. Med. Psych. 2 (88I-898).

LABORIT H. (I96I)

Essai de groupement biologique des drogues psychotropes.
Influence pharmacologique sur les régulations métaboliques dans le système nerveux central.
Presse Médicale 69 - 53 2428-2430 (I96I).

LAFON R., MINVIELLE J. et GAURE L.E. (I960)

Polygraphie et psycho-pharmacologie
In : A.M.P. I960 II8, (II) 5 - I006
Sud Medical et clinique I960 96, n° 2 458 pp. 8586/8592.

LAMBERT P.A. (Chambéry) et REVOL L. (Lyon) (I960)

Classification psych. Pharmacologique et clinique des neuroleptiques.
Presse Méd. 68, I509 (I960).

LAMBERT P.A., VERSINCE A., CHARRIOT G., MIDENET M. (I962) (Bassens. Chambéry. Savoie)

La thérapeutique par la thioridazine sous forme buvable dans un service hospitalier psychiatrique.
Le journal de médecine de Lyon (Octobre I962)

LASKEY Julian J., Phd, KLETT C., James, PhD, CAFFEY Eugène M. Jr., MD, BENNETT J. Lamar, MD, ROSENBLUM Marcus, P., MD, HOLLISTER Léo E., MD.

Drug treatment of schizophrenic patients. A comparative evaluation of chlorpromazine, chlorprothixene, fluphenazine, réserpine, thioridazine and trifluphenazine.
Re printied from deseases of the nervous system, vol. 2 23, n° I2, pp. 698-706, december I962.

LEGER Y. (I965)

Etude rétroactive sur l'emploi de la thioridazine pendant 4 ans.
U. Med. Canada 94, 60, janvier I965.

LEHMANN H.E. et KNIGHT DA (I960)

The psychoparmacological pvofile a systematic approach for the interaction of drug effects and personnality traits.
Sym. in : "Système extra-pyramidal et neuroleptiques".
Montreal - novembre I960
Dise M.A.C. coll. pp. 429-440.

LEVY J. et MICHEL BER E. (I962)

Sur les relations entre le mécanisme d'action de quelques substances psychotropes et le taux cérébral d'amines biogènes ou de leurs processus.
Encéphale Av. I962, 5I, I32.

LOMBARD Pearl (I96I)

De l'utilisation en Pédo-Psychiatrie d'un nouveau dérivé de la Phénothiazine : La thioridazine (Melleril ou TP 2I)
Thèse Paris - novembre I96I.

MANS J., SENES M., AJZENBERG (Agen) (I963)

Au sujet d'une année d'application de thioridazine en milieu psychiatrique (300 obs.)
Ann. med. Psych. T.2. I963 n° 5 pp. 778-787.

MAYER K. (Univ. Nerv. Klin. Türbingen. Prof. J. Hirschmann) (I960)

Untersuchungsmethoden zur beurteilung der wirkung psychotroper substanzen.
Med. exp. (Basel) 2 90-94 (I960).

MAYER K. (Tübingen) (I959)

Klinische und pharmacopsychologische untersuchungen zur therapeutichen wirkungs von phenothiazinen.
Medizinische I959 pp. 733-736.

MEURICE E. (I958)

La reconstruction de la personnalité sous l'influence des neuroleptiques.
Acta. neurol. et psychiatr. Belge I956 I958 pp. 944-958.

MICHELETTI V., TETI V. (Osp. Psychiat. Castiglione della Stiviere (Mantova) Dr. Dogliani) (I959).

Esperienze cliniche con un nuovo preparato fenotiazinico (Expériences cliniques avec une nouvelle préparation phénothiazinique).
Riv. sper. Freniat. 83 II6I (I959).

MINVIELLE J., CASTAN Ph. ARMAND A., FRAYSSINET J. (Montpellier) (I963)

Utilisation de la thioridazine en clinique psychiatrique à propos de I00 cas.
Ann. Med. Psych. I2I/I février I963, p. 27I.

MONNEROT E., CHANCEL M. , DAUJARD J. (I962)

Contribution à l'étude et à la mise en évidence de l'action originale ambivalente d'un neuroleptique majeur, la thioridazine.
Comm. Soc. Psych. du S.E. Med. Marseille I4.II.I962.

NAQUET R., BARRA-BINO J., PLAS R. (I960)

Etude neuro-physiologique de plusieurs drogues à action psychiatrique.
Soc. Psychiat. Marseille et S. Est Méditer. Séance 8.6.I960.
In : A.M.P. I960 II8 (II) 4, 782.

NAYRAC P., LORRAIN A., ARNOTT G. (Lille) (I962)

Quelques syndromes psychiatriques justiciables du Melleril 50.
Ann. Med. Psych. I20, 342 (Fév. I962).

NICHOLAS A., BERCEL M.D. (Beverly Hills - Californie) (I96I)

Clinical trial of thioridazine in private practice.
Ann. Pract. I2, 44 (I96I)

OSTFELD A.M. (Dept. Prov. Med. Univ. of Illinois Coll. of Med. Chicago) (I959)

A new tranquilizer in general medical practice.
(Un nouveau tranquillisant en médecine générale)
Scientific Exhibit. American Academy of General Practice, San Francisco April I959.

RANCE A., MAILLET-JURQUET Mme et ROGER J. (I96I)

Sur l'action thérapeutique de la thioridazine (Melleril)
Soc. Psychiat. Marseille et S.E. Médit.
A.M.P. I96I - II9 (II) 5, 985.

RANNE F., GUILLERM, MACIOCCHI, Mmes GUILLOU et MADE (RENNES) (I962)

Essai thérapeutique de la thioridazine. Réflexions sur le traitement symptomatique de l'nnxiété.
Ann. Med. Psych. N° 4 avril I962.

REMY M. (Fribourg) (I958)

Essai d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, le Melleril, en clinique psychiatrique.
Journal suisse de Médecine 88 n° 48 I22I-25 (I958).

REMY M. (Marsens) (I958)

Essais comparés de quelques dérivés de la phénothiazine.
(Soc. Suisse de Psychiat. Bâle 22/23 XI I958)
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 84 , 297-30I (I959)

REMY M. (I959)

New phénothiazine derivatives (Nouveaux dérivés de la phénothiazine)
In : Psychopharmacology frontiers. Edited by Kline N.S. Little, Brown et Cie Boston/Toronto I959 pp. 85-94.

REMY M. (Marsens) I959)

Essais comparés de divers dérivés de la phénothiazine.
Med. et Hyg. Genève I7 8I (I959)

REMY M. (Marsens) (I962)

Emploi prolongé des neuroleptiques en psychiatrie. 5 ans d'expériences cliniques avec Melleril.
Praxis 5Ie année n° 11 288-29I I5 mars I962.

RENTSCH M. (Univ. Kinderklin, Bern. Prof. E. Rossi) (I960)

Klinische Erfahrungen mit thioridazine (Melleril) in der pädiatrie. (Expériences cliniques avec thioridazine (Melleril) en pediatrie).
Med. et Hyg. (Geneve) I8 , I40-I43 (I960)

REVOL L. (I96I)

Pharmacologie des drogues psychotropes.
Actual. Pharmaceut. I0 , 393 (Novembre I96I)

RHIJN C.H. (I962)

An evaluation of Melleril by means of a controlled group.
Psychiat. Neurol. Neuro-Chirur (Amst.) 65. II7-I29 (I962).

RIZER M., GAYRAL L. , Melle STERN H. et TURNIN J. (Toulouse) (I960)

La thioridazine, médicament neuroleptique dérivé de la phénothiazine
La presse médicale (68e année) n° I8 - 9 avril I960 pp. 679-680

SAAVEDRA et MARIATEGUI J.(I959)

La thioridazine en psychiatrie . Premiers résultats thérapeutiques.
Revue neuro-psy. Lima I959 22 4, 585-630.
In : A.M.P. I96I II9 (I) I, 2I2

SALDE H. (Uppsala, Suède) (I964)

Thioridazine in the treatment of chronic psychoses.
Encéphale 53 285 (I964)

SANCHEZ LONGO Luis P. MD, FARRA-GUERRI Augustin J. MD (I96I)

The control of aggressive behaviour in organic brain syndromes with the use of thioridazine.
Boletin de la association medica de Puerto Rio (Mars I96I)

SANDISON R.A. , WHITLAW Eilenn et CURRIE J.D.C. (I960)

Clinical trials with Melleril (T.P.2I) in the treatment of schizophrenia - A two years study.
In : J. Mental sc. I06-732 Avril I960
I06-443 avril I960

SAUTER R. (Kantonale Heil-u. Pflegeanst. Müsingen ; Prof. H. Walther-Büel)

Therapeutische erfahrungen mit einem neuen phenothiasinderivat. Melleril (Expériences thérapeutiques avec Melleril, nouveau dérivé de la phénothiazine)
Praxis 48 , I40-I45 (I959).

SAVOLDI F. et TOSARELLI L. (I960)

Sur l'emploi d'un nouveau neuroletpique le "Melleril" en thérapeutique psychiatr.
Giorn. Psichiatr? et Neuropatol. I960 88 , I I95-2I8.
In A.M.P. I960 II8 (II) 4, 8I7.

SCHNETZLER J.P. et LAMAND J.C. (I962)

Place du Melleril dans le traitement des états dépressifs.
Ann. Med. Psych. I20, 609 mars I962.

SCHNETZLER J.P., LAMAND J.C., RAYNFELD C. (Mai I962)

Un nouveau neuroleptique la thioridazine. Revue de la littérature à propos de II0 cas traités.
Le Journal de Médecine de Lyon , 5 mai I962.

SCHNETZLER J.P., LAMAND J.C. (Saint Egrève, Isère) (I962)

Association systématique de la thiopropérazine et de la thioridazine à propos de II5 observations.
Ann. Méd. Psych. N° I, Juin I962.

SCHNEIDER J. (Colmar), PERRIN J. et SIFFERMANN A. (Rouffach) (I959)

L'E.E.G. du malade mental soumis à un traitement phénothiazinique
Entretiens franco-allemands de thérapeutique psychiatrique.
Lyon - 2I/22.II.I959.

SLOANE R. Bruce MD and HADEN Philipp MB (I96I)

Use of thioridazine (Melleril) in psychological diserders.
Reprinted from diseases of the nervous system , vol. 22, n° 6, juin I96I.

SMITH J.A. , CHRISTIAN D., RUTHERFORD A., HENDERSON H.C. (Nebraska Psychiatr. Inst. Univ. of Nebraska coll. of Med. Omaha) (I959)

Effects of phenothiazines in chronic psychotics refractory to previous treatment.
(Effets de phénothiazines dans des cas de psychose chronique réfractaires au traitement antérieur)
Scientific Exhibit. American Psychiat. Assoc. Philadekphia April 27-30 (I959).

SNESNEVSKI A.V. (I96I)

Sur la psychopharmacologie la pathophysiologie de l'activité nerveuse supérieure et la psychiatrie clinique.
Ds. questions de clinique de pathophysiologie et de la schizophrénie rédigées sous la direction de Morosov.
Moscou I96I pp. 5/28. In A.M.P.1962, I30 (I) 2 43I-432.

SPINKS A. (I96I)

Discussion sur le transfert à l'homme de drogues expérimentées sur l'animal dans les laboratoires.
Proc. Royal Soc. Med. I96I 54, 3, 203.
In A.M.P. I96I II9 (II) 2, 426-427.

SWINYARD E.A., WOLF H.H., FINK G.B., GOODMAN L.S. (I959)

Some neuropharmacological properties of thioridazine (Mellaril)
J? Pharmacol. Exp. Ter. I26, 3I2-3I7 (I959)

TAESCHLER H. et CERLETTI A. (Bâle) (I958)

Contribution à la pharmacologie de la thioridazine ou Melleril
Schwiz Med. I2I6 88 (I958)

TAESCHLER D., CERLETTI A. (Bastia) (I959)

Analyse différentielle des effets d'agents tranquillisants phénothiaziniques sur le comportement émotionnel et moteur d'animaux de laboratoire.
Nature (London) I84 Suppl. II 833-924 (I959).

TAESCHLER M., CERLETTI A. (Lab. Pharmacol. Sandoz S.A. Bâle) (I959)

Effets de quelques dérivés de la phénothiazine sur des réactions motrices et émotionnelles du rat.
J. Physiol. (Paris) 5I 873-878 (I959).

TAESCHLER M., FANCHAMPS A., CERLETTI A. (Pharmakol. Lab. d. Sandoz A.G. Basel ; Dr Cerletti) (I960)

Zur bedeutung verschiedener pharmakodynamischer Eigenschaften der phenothiazinderivate für ihre klinische Wirksamkeit?
(Importance de diverses propriétés pharmacodynamiques des dérivés de la phénothiazine pour leur efficacité clinique).
Psychiatrie et Neurologie I39 85-I04 (I960)

UDDYBACK O.T. et CHEN (C.H. (U.S.A.) (I962)

Thioridazine (Mellaril) on regressed schizophrenic patients.
American Journal of psychiatry. II8, 740 (Fév. I962).

ULETT G.A., HEUSLER A.F., WORD T.J. (I963)

E.E.G. changes with 8 psychotropic agents serially administred.
EEG and clinical neurophysiol. I963, I5, I35.

VERDEAUX G., DROSSOPOULO J.G. et CHANOIT P. (I956)

Etude EEG de plusieurs substances activantes du point de vue de leur valeur diagnostique.
Revue neurol. I956 95 n° 6 567/568.

Veterans Administration cooperative chemotherapy studies in Psychiatry : projett 6 An evaluation of the effectivenen of chlorpromazine, chlorprothixene, fluphenazine, reserpine, thioridazine and triflupranazine in treating newly admitted schizophrenics patients (preliminary findings)
Presenting at the 7 the Annual Research conference of the Veterans Administration Cooperative chemotherapy studies in psychiatry and broad research approaches to mental illness at Cincinatti, Ohio, on March 27 I962.

WALDROP Francis N. MD, ROBERTSON Robert H. MD , VOURLEKIS Alkinoos MD (I96I)

A comparison of the therapeutic and toxic effects of thioridazine en chlorpromazine in chronic schizophrenic patients.
Comprehensive Psychiatry. Vol. 2 n° 2 April I96I (U.S.A.)

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90